

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1960

THÈSE

261

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Andrée, Raymonde, Jeanne-Marie THOMAS

Née le 23 Août 1923, à Nantes (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**DES EFFETS DE L'HYPOTHERMIE
SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME
DU CERVEAU HUMAIN**

•

Analyse de quelques facteurs susceptibles de modifier le débit sanguin
et la consommation d'oxygène du cerveau
au cours de l'abaissement de la température centrale

Président : M. BINET, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1960

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1960

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Andrée, Raymonde, Jeanne-Marie THOMAS

Née le 23 Août 1923, à Nantes (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**DES EFFETS DE L'HYPOTHERMIE
SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME
DU CERVEAU HUMAIN**

•

Analyse de quelques facteurs susceptibles de modifier le débit sanguin
et la consommation d'oxygène du cerveau
au cours de l'abaissement de la température centrale

Président : M. BINET, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1960



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART d'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)

MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
Baudelocque	N...
Port-Royal	VARANGOT (J.)
Tarnier	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laënnec)	MICHAUX (L.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	LELONG (M.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	SÈNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	FEY (B.)
Clinique urologique (Cochin)	DJOURNO (A.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	GIROUD (A.)
Embryologie	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	VERNE (J.)
Histologie	DEPARIS (M.)
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive	DESOILLE (H.)
Médecine du Travail	PIÉDELIÈVRE (R.)
Médecine légale	GALLIARD (H.)
Parasitologie	COUVELAIRE (R.)
Pathologie chirurgicale	LAVIER (G.)
Pathologie exotique	LENÈGRE (J.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	N...
Pathologie médicale	GARCIN (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	CHIEYMOL (J.)
Pharmacologie et matière médicale	BINET (L.)
Physiologie	BARGETON (D.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DOGNON (A.)
Physique médicale	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale	PATEL (J.)
Technique chirurgicale	BROUET (G.)
Thérapeutique	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Anesthésiologie .	VOURC'H (G.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Bactériologie	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
		Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i> SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie . . .	DENOIX (P.)
	MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie . .	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie . . .	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie . . .	BILSKI-PASQUIER (G.)
	DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i>
	MAROIS (M.)
	RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . . .	BASTIN (R.)
	DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i>
	HADENGUE (A.)
	FOURNIER (E.)
	GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie .	DAVID (M.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
	GRANJON (A.)
	HERVET (E.)
	LE LORIER (G.)
Obstétrique . . .	MORIN (P.)
	MUSSET (R.)
	ROBEY (M.)
	THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie .	BRÉGEAT (P.)
	SARAUx (H.)
Orthopédie . . .	JUDET (R.)
	RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . . .	BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i>
	CHABAUD (A.)
	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	CAUCHOIX (J.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GERMAIN (A.)
	LAURENCE (G.) <i>agr. per</i>
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	LOYGUE (J.)
	MERCADIER
	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . .	CROSNIER (J.)
	HARTMANN (L.)
	LEPER (J.)
	MAURICE (J.)
	PLAS (F.)
	RICHET (G.)
	AUSSANNAIRE (M.)
	BOUR (H.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i>
	CATINAT (J.)
Pathologie médicale	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	FREZAL (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	MACREZ (C.)
	NICK (J.)
	PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i>
	ROYER (P.)
	WOLFROMM (R.)
	JOSEPH (R.)
Pédiatrie- Puériculture . .	MANDE (R.)
	MOZZICONACCI (P.)
	OLONOVSKI (C.)
	ROSSIER (A.)
Pharmacologie . .	LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie . . .	PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo- Phtisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	CERNÉA (P.)
Stomatologie . .	CHAPUT (Mme A.)
	<i>m. conf. agr.</i>
	GRELLET (M.)
Thérapeutique . .	CHASSAGNE (P.)
	LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)		GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale	LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	CONTE (M.)		
	DOMART (A.)	Clinique urologique	KUSS (R.)
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUIROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Professeur de la Chaire de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Institut

Membre du Conseil de l'Ordre National de la Légion d'Honneur

Grand-Croix de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur de
présider cette thèse.*

*En témoignage de nos sentiments respec-
tueux et reconnaissants.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JOSEPH F. FAZEKAS, M.D., PH. D.

Chief of Staff

D.C. General Hospital, Washington, D.C. (U.S.A.)

Professorial Lecturer in Medicine

George Washington University, Washington, D.C.

Professorial Lecturer in Pharmacology

Special Lecturer in Physiology

Georgetown University, Washington, D.C.

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

En rendant hommage à ses travaux sur la physiologie cérébrale, je veux dire ici ma reconnaissance pour tout ce qu'il m'a apporté avec tant de bienveillance durant cette année de travail près de lui.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS DEBAT

Membre de l'Institut
Commandeur de la Légion d'Honneur

In memoriam.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRÉDÉRIC BUSSER

Professeur Agrégé
Chevalier de la Légion d'Honneur
Médaille Militaire

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de mon respectueux attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR SALOMON N. ALBERT

Chief of Service in Anesthesiology
D.C. General Hospital, Washington, D.C.
Assistant Clinical Professor in Anesthesiology
George Washington University, Washington, D.C.
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre avec Palmes

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHALOM A. ALBERT

Diplômé de l'« American College of Anesthesiology »
Medical Officer
D.C. General Hospital, Washington, D.C.

*Avec toute ma gratitude pour les conseils
éclairés qu'ils ont bien voulu m'apporter au
cours de ce travail.*

A MADEMOISELLE JULIA JOHNSON

AU DOCTEUR WILLIAM K. YOUNG

Qui ont généreusement contribué à la réalisation de ce travail.

En témoignage de ma reconnaissance et de mon amitié.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MESSIEURS LES MÉDECINS
DU GEORGE WASHINGTON UNIVERSITY HOSPITAL
ET DU
D.C. GENERAL HOSPITAL, WASHINGTON, D.C. (U.S.A.)

*Dont j'ai recueilli l'enseignement au cours
de mon internat.*

Qu'il me soit permis d'exprimer ma reconnaissance :

A MONSIEUR BENJAMIN MEHLMAN

Department of Chemistry
Walter Reed Army Institute of Research, Washington, D.C.

*Qui a bien voulu procéder aux dosages
des catécholamines plasmatiques chez nos
malades.*

A MADemoisELLE LAURA E. STEWART

Bibliothécaire du D.C. General Hospital, Washington, D.C.

ET AU PERSONNEL
DE LA NATIONAL LIBRARY OF MEDECINE
WASHINGTON, D.C.

Pour leur aimable assistance.

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

INTRODUCTION

Depuis longtemps déjà, le médecin s'efforce de trouver un moyen de protéger les organes vitaux en cas de défaillance circulatoire. La réduction du flot sanguin peut être due soit à une cause iatrogénique, au cours de l'hémostase par exemple, soit à une cause pathologique, comme dans tous les états où le système cardio-vasculaire se révèle incapable de fournir l'apport sanguin nécessaire à l'organisme. Quelle qu'en soit l'étiologie, la stase ne peut se prolonger sans perturber l'équilibre physico-chimique du sang et, par suite, entraîner l'anoxie. Le concept d'anoxie s'est précisé depuis que COURVILLE [9] puis FOG [20, 41] en ont proposé une classification basée sur la pathogénie, et les diverses causes de privation d'oxygène se révèlent dans les termes : diminution de l'absorption, du transport d'oxygène, diminution de la diffusion ou de l'oxydation cellulaire.

Le cerveau reçoit chaque minute de 700 à 1.000 cm³ de sang qui apportent à ses cellules les deux éléments essentiels à la vie : l'oxygène et le glucose. Le débit cardiaque étant d'environ 4 litres par minute, le cerveau, qui ne représente que 2 pour cent du poids du corps, reçoit ainsi de 20 à 25 pour cent du débit du ventricule gauche ; ses réserves de glycogène étant négligeables et celles d'oxygène nulles, la nutrition de ses cellules dépend entièrement de la circulation cérébrale. Les effets de l'anoxie sur le cerveau ont fait l'objet de maintes recherches. Poursuivant les travaux de BROWN-SÉQUARD, de nombreux chercheurs ont étudié la vulnérabilité du système nerveux central et un rapport précis fut alors établi entre la durée de l'anoxie et ses effets pathologiques sur le cerveau. L'intervalle qui s'écoule entre le début de l'anoxie et l'arrêt des fonctions cérébrales représente le « Survival Time » mesuré par GÉRARD en 1938 [21, 41]. Plus récemment, on a proposé le terme « Revival Time » [55] pour exprimer la durée maximum d'anoxie après laquelle une restauration intégrale des fonctions cérébrales est encore possible. « Survival Time » comme

« Revival Time » sont extrêmement brefs et représentent quelques minutes seulement. L'existence d'une régulation intrinsèque de la circulation cérébrale est démontrée par la remarquable aptitude du cerveau à maintenir sa consommation d'oxygène à un niveau normal : toute réduction sensible de l'apport sanguin est immédiatement compensée par une augmentation de la différence d'oxygène artérioveineux, tandis que la consommation d'oxygène demeure constante. Toutefois, des expériences sur l'animal [30, 31, 41] ont permis de déterminer une valeur critique de l'apport d'oxygène au-dessous de laquelle on observe chez l'homme une altération des fonctions cérébrales. D'autres expériences ont démontré qu'une consommation d'oxygène réduite à moins de 20 pour cent de la valeur normale entraîne des lésions neurologiques irréversibles [41]. Le flot sanguin étant le seul vecteur des éléments indispensables aux cellules cérébrales, et celles-ci, une fois lésées, ne pouvant régénérer, c'est dire que le cerveau est un des organes les plus délicats et le problème de sa protection est d'importance capitale.

Nombreuses sont les circonstances au cours desquelles le système nerveux central peut se trouver menacé d'insuffisance circulatoire ; c'est pourquoi, s'efforçant de prévenir l'apparition de lésions neurologiques en de telles circonstances, de nombreux chercheurs ont consacré leurs travaux à la protection du cerveau menacé d'anoxie. Puisqu'il n'existe aucun moyen de pourvoir aux besoins d'oxygène de cet organe en présence d'une défaillance circulatoire, on ne pouvait songer qu'à réduire ces besoins. Une suppression de l'activité enzymatique fut d'abord considérée comme une solution de choix. On sait, en effet, que certains agents pharmacodynamiques sont doués d'une action freinatrice sur l'activité du système enzymatique cérébral ; toutefois, ces agents n'agissent pas de façon uniforme : ils inhibent sélectivement tel enzyme ou co-enzyme ; il est donc peu probable qu'ils amoindrisent la demande globale d'oxygène du cerveau. En outre, ils peuvent se révéler dangereux car leur action sélective résulte en un blocage des processus métaboliques là où l'action catalytique d'un enzyme se trouve inhibée. Etant donné la relation existant entre la vitesse des réactions chimiques et leur température, il était logique de supposer qu'un abaissement de la température à laquelle se produisent normalement les réactions biochimiques cérébrales entraînerait un ralentissement des processus métaboliques et, partant, des besoins d'oxygène du cerveau. Ainsi, l'hypothermie, amoindrissant la demande d'oxygène, protégerait contre l'anoxie.

Au cours des dix dernières années, l'hypothermie a joui d'une grande vogue. En même temps, la pratique de plus en plus fréquente de l'abaissement de la température corporelle a fait naître le besoin

de connaissances plus étendues sur les modifications physiologiques de l'organisme soumis au froid, faute de quoi l'emploi de l'hypothermie demeurerait au stade empirique. De nombreuses recherches ont été effectuées en vue d'analyser les effets du froid sur les divers organes et, depuis quelque temps, la physiologie du cerveau fait l'objet d'une attention toute particulière. Mais le fonctionnement de cet appareil délicat reste encore si plein d'inconnues que son exploration est loin d'être achevée.

Plusieurs groupes de chercheurs ont déjà étudié les effets de l'hypothermie provoquée sur la circulation sanguine et la consommation d'oxygène du cerveau humain. Toutefois, l'emploi clinique de l'hypothermie exige celui de divers agents pharmacodynamiques : la perte de sensation liée à l'abaissement de la température corporelle (une des premières observations rapportées après d'accidentelles expositions au froid) est précédée d'une augmentation du tonus musculaire alors que le frisson apparaît. On sait, depuis longtemps, que le frisson est un facteur thermogénique, traduisant un effort de l'organisme pour compenser la chute de la température cutanée et maintenir ainsi l'équilibre thermique. L'induction de la narcose froide requiert donc une dépression de l'activité motrice qui marque le frisson. Parmi les nombreuses médications utilisées à cet effet, les barbituriques, la morphine et les dérivés de la phénothiazine sont les plus couramment employés. Les rapports entre leurs effets sur le comportement de l'individu et la physiologie cérébro-vasculaire ont fait l'objet d'études approfondies. L'action de la phénothiazine sur la circulation et le métabolisme du cerveau s'est révélée nulle ou négligeable [16, 71]. De nombreux auteurs ont étudié les effets des barbituriques et, de leurs travaux, il ressort que ces médicaments sont susceptibles de modifier — parfois de façon importante — les fonctions hémodynamique et métabolique cérébrales. Il importe donc de dissocier de ceux des anesthésiques les effets de l'hypothermie proprement dite sur la circulation et le métabolisme du cerveau.

Il a été démontré que l'exposition au froid s'accompagne d'une libération d'Epinéphrine et de Nor-Epinéphrine par la médullo-surrénale [74]. En outre, l'intérêt des chercheurs s'est orienté récemment vers le rapport entre le frisson et la libération de catécholamines dans le sang au cours de l'hypothermie induite [76]. Il semble donc intéressant de déterminer le rôle des hormones de la médullo-surrénale dans les variations hémodynamiques et métaboliques du cerveau hypothermique.

Les recherches que nous avons entreprises représentent une contribution à l'étude des effets de l'hypothermie sur le cerveau humain. Etudiant l'influence des doses pré-hypothermiques de barbituriques

et de morphine sur la circulation et la consommation d'oxygène du cerveau, nous nous sommes efforcés d'établir le rôle de ces médications dans l'abaissement de la consommation d'oxygène visé par l'induction de l'hypothermie. Dans quelques cas, la concentration des catécholamines du sang fut déterminée simultanément. Dans une autre série d'expériences, nous avons, au moyen de l'administration intraveineuse d'Epinéphrine et de Nor-Epinéphrine, étudié l'effet des hormones de la médullo-surrénale sur la circulation et le métabolisme du cerveau. Enfin, nous avons inclus dans ce travail l'étude de trois cas d'hypothermie accidentelle, non « compliqués » par l'administration de médicaments.

Ayant ainsi éliminé les différents facteurs susceptibles de modifier la physiologie cérébro-vasculaire, nous nous sommes efforcés de déterminer le rôle de l'hypothermie « *per se* » sur la circulation et la consommation d'oxygène du cerveau.

HISTORIQUE

La circulation cérébrale a fait l'objet d'investigations plus approfondies que celle de tout autre organe du corps humain. Lorsqu'en 1644, Thomas WILLIS décrivait pour la première fois l'hexagone artériel qui depuis porte son nom, la configuration des vaisseaux cérébraux apparut unique en son genre, mais aussi fort complexe. Depuis lors, la circulation cérébrale fut étudiée par de nombreux auteurs et, tandis que le physiologiste se familiarisait avec l'anatomie du système nerveux central, il devint évident que le maintien des fonctions cérébrales normales était à la merci de la circulation du cerveau. On chercha alors à étudier le comportement des vaisseaux cérébraux sous l'effet des différentes drogues utilisées en thérapeutique.

Le physiologiste s'est heurté à des difficultés anatomiques telles, que l'étude du débit sanguin fut impossible avant le dix-huitième siècle. Au moyen de fenêtres pratiquées dans le crâne, RAVINI [57] et DONDERS [11] observent les vaisseaux de la pie-mère et, étudiant les variations de leur diamètre, ils tentent d'établir une relation entre le calibre vasculaire et la vitesse du flot sanguin dans le cerveau. WIGGERS [80] reprochera à cette méthode son manque de précision et son caractère purement qualitatif : l'observation des vaisseaux superficiels exclut les petites artères intra-cérébrales qui jouent un rôle important dans la régulation de la circulation du cerveau. Etant donné que les vaisseaux rétiniens sont des ramifications des vaisseaux cérébraux et qu'ils réagissent souvent de façon similaire, l'examen ophtalmoscopique de ces vaisseaux constitue un moyen d'étude simple et facilement applicable à l'homme [7, 10, 28] ; cependant, cette technique, comme la précédente, ne renseigne que sur les modifications vasculaires et non sur le débit sanguin cérébral. Claude BERNARD [4] essaie d'utiliser la mesure des variations de températures comme index du débit cérébral. SCHULTEN [70] applique les méthodes thermo-électriques à l'étude de la circulation cérébrale et celles-ci seront fréquemment employées par la suite [27, 64]. Différents types d'instruments

sont tour à tour utilisés, mais ils apportent, en général, des informations peu exactes, même lorsqu'il s'agit d'observations qualitatives. En 1933, GIBBS [22] construit un appareil capable d'indiquer des variations dans le débit sanguin cérébral. Il s'agit essentiellement d'une aiguille destinée à être placée dans la veine jugulaire interne de l'homme.

Les méthodes thermo-électriques sont relativement simples et permettent de suivre de façon continue les variations du débit cérébral ; toutefois, les renseignements d'ordre quantitatif que l'on en tire sont peu exacts ; en outre, les nombreuses difficultés techniques liées à leur emploi [27] les rendent peu praticables : formation de caillot autour de l'aiguille, modifications de la résistance cérébro-vasculaire, variations de température dans le courant sanguin sont autant de facteurs qui peuvent mener à des résultats erronés. Le « bubble-flow meter » de DUMKE et SCHMIDT [13] représente probablement le premier appareil susceptible d'apporter des renseignements quantitatifs exacts sur le débit cérébral ; malheureusement, l'intervention chirurgicale requise par son emploi en limite les applications aux expériences sur l'animal. Pour la même raison, la technique de perfusion développée par WIGGERS [80] ne saurait être utilisée chez l'homme.

LENNOX et GIBBS [45], admettant par hypothèse que le débit sanguin soit constant ou inversement proportionnel à la différence d'oxygène artério-veineux, regardent ce dernier facteur comme un critère possible du débit cérébral. LOMAN et MYERSON [48], admettant l'existence de la même relation entre différence d'oxygène artério-veineux et métabolisme cérébral, cherchent à évaluer le second en fonction de la première. Ces recherches n'aboutissent à aucune relation acceptable. En fait, la différence entre la teneur en oxygène du sang artériel et celle du sang veineux dans le cerveau est directement proportionnelle à la consommation d'oxygène et inversement proportionnelle au débit sanguin. Lorsque le métabolisme cérébral demeure constant, un changement dans la différence d'oxygène artério-veineux indique assez clairement une variation dans le débit sanguin. Toutefois, le métabolisme peut être modifié par divers facteurs, et la différence d'oxygène artério-veineux ne peut plus alors être considérée comme un critère valable.

En 1941, FERRIS [18, 73], mesurant le déplacement du liquide céphalo-rachidien lors de l'occlusion des veines jugulaires internes, songe à en tirer des conclusions sur la valeur du débit cérébral chez l'homme. C'est là une ingénieuse application du principe de pléthysmographie par occlusion mais, cette méthode, négligeant les nombreuses communications entre veines intra et extra-cérébrales, les informations qu'elle apporte sont d'une exactitude douteuse.

En 1947, GIBBS, MAXWELL et GIBBS [25] pratiquent l'injection intra-carotidienne d'un colorant dont le degré de dilution dans le sang veineux de la jugulaire interne renseigne sur la valeur du débit cérébral. Cette méthode a l'avantage d'être rapide mais, pour qu'elle soit exacte, injection carotidienne et ponction veineuse doivent être bilatérales et c'est là un gros inconvénient.

En 1948, KETY et SCHMIDT [33] présentent une nouvelle méthode quantitative pour mesurer le débit cérébral chez l'homme. Ce procédé, utilisant le protoxyde d'azote, s'est révélé simple et susceptible de fournir des renseignements exacts sur la circulation et la consommation d'oxygène du cerveau humain. Plusieurs modifications ont été apportées à la technique originale [62, 44]; le krypton radioactif a été substitué au protoxyde d'azote [46, 47, 40, 56], mais le principe fondamental — qui sera décrit plus loin — demeure le même.

* *

Depuis l'introduction des barbituriques en anesthésie, le médecin a cherché à établir une relation entre l'effet de ces médicaments sur la circulation et le métabolisme du cerveau d'une part, et l'éclipse de la conscience d'autre part. Mais quiconque tente d'explorer la paisible retraite du sommeil se heurte à un problème difficile. Les résultats concernant la circulation cérébrale sont assez contradictoires. Alors que certains auteurs ne peuvent déceler aucune variation du débit cérébral après administration de barbituriques [15, 83], d'autres le trouvent diminué [29, 50] ou augmenté [78]. L'étude du métabolisme cérébral, par contre, apporte des résultats constants. En 1947, HIMWICH et ses collaborateurs [29], analysant les effets des barbituriques sur le cerveau humain, n'observent aucune altération de la consommation d'oxygène après administration de doses suffisant à entraîner un simple obscurcissement de la conscience; par contre, au stade d'anesthésie chirurgicale, ces auteurs rapportent une diminution du métabolisme cérébral estimée à 36 % du taux normal. Les mêmes observations seront rapportées par KETY [78]. Ainsi s'établit une proportionnalité entre doses et effets des barbituriques sur la consommation d'oxygène du cerveau. L'action des anesthésiques sur le métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone a fait l'objet de récentes expériences. Ces travaux aboutissent à des résultats fort divergents, mais ils attirent incontestablement l'attention des chercheurs sur le fait que les anesthésiques pourraient exercer leur action sur le « couple » oxydation-phosphorylation [81]. On sait que chaque oxydation donne lieu, normalement, à la formation de phosphate riche en énergie (par estérification de phosphate inorganique) mis en réserve sous la forme d'adénosine tri-phosphate. BRODY et BAIN [5, 6] ont démontré

que certains barbituriques « dissocient » la réaction oxydation-phosphorylation (cela est indiqué par un abaissement du rapport $p : o$) en concentrations qui n'affectent pas de façon significative la respiration du tissu cérébral. Le mécanisme de cette dissociation ne semble pas encore déterminé mais, quel qu'il soit, il en résulterait une diminution du stock d'énergie. Si l'on admet que les composés riches en énergie sont nécessaires au maintien de l'activité des neurones, une explication serait alors apportée quant aux effets dépresseurs des barbituriques. Cependant, depuis la découverte du système réticulé activateur ascendant — étudié extensivement par MAGOUN et ses collaborateurs [49] — l'effet des barbituriques sur le cerveau humain ne semble pas pouvoir s'expliquer uniquement sur des bases biochimiques.

* *

Plusieurs groupes de chercheurs ont étudié l'action des narcotiques sur la circulation et le métabolisme du cerveau. Selon SCHMIDT [67, 69], les alcaloïdes de l'opium seraient capables de dilater les vaisseaux cérébraux et de réduire le débit cérébral. COBB [8], au contraire, pense que ces alcaloïdes ont, sur les vaisseaux cérébraux, une action nulle ou négligeable. ABREU et ses collaborateurs [1, 73], procédant à des études quantitatives chez l'homme, ne trouvent aucun changement significatif dans la circulation et le métabolisme du cerveau vingt minutes après l'injection intra-musculaire de 10 milligrammes de sulfate de morphine. Au cours d'expériences similaires chez la femme enceinte normale et pré-éclampsique, Mc CALL et TAYLOR [52, 73] administrent, par voie sous-cutanée, des doses de morphine de 20 à 30 milligrammes et mesurent leurs effets une heure plus tard. L'analyse statistique de leurs résultats indique que la morphine entraîne une légère diminution de la pression artérielle moyenne, une réduction de la résistance cérébro-vasculaire et une augmentation appréciable du débit sanguin. Toutefois, SOKOLOFF [73] fait remarquer, dans une étude récente, que « si les changements produits dans la circulation cérébrale sont statistiquement significatifs dans ces études, ils sont trop minimes pour être de quelque importance pharmacologique ». KEATS et MITHOEFER [32, 73] analysent l'action de la morphine sur la circulation cérébrale au moyen de l'étude des variations de pression du liquide céphalo-rachidien. Selon ces auteurs, la morphine n'aurait aucune action directe sur la circulation. La dépression respiratoire qu'elle entraîne s'accompagnant fréquemment d'une rétention de gaz carbonique dans le sang, il peut en résulter une dilatation des vaisseaux cérébraux et une augmentation du débit sanguin.

* *

Parmi les différents agents sympathicomimétiques, les hormones de la médullo-surrénale ont fait l'objet d'une littérature considérable. Du fait de leur importance en physiologie, en pathologie et en thérapeutique, leurs effets sur la circulation et le métabolisme du cerveau méritent d'être mieux connus. Des études sur l'action de l'Epinéphrine appliquée localement sur les vaisseaux cérébraux ont mené à des résultats contradictoires. En 1935, GIBBS et ses collaborateurs [23] rapportent, dans une étude qualitative, les premiers résultats de leurs recherches sur les effets de l'administration intra-veineuse d'Epinéphrine sur la circulation cérébrale : « L'injection intra-veineuse de quantités de chlorure d'adrénaline suffisantes pour causer une élévation marquée de la pression artérielle entraîne une augmentation importante du débit cérébral, cette augmentation étant probablement secondaire à celle de la pression artérielle ; des quantités minimales d'adrénaline entraînent une légère augmentation du débit sanguin cérébral, sans changement (ou avec une chute) de la pression artérielle, suggérant une action vaso-dilatatrice. » Des mesures quantitatives de la circulation et du métabolisme du cerveau sous l'effet de l'administration intra-veineuse d'Epinéphrine sont rapportées en 1952 par KING et ses collaborateurs [39]. Selon ces auteurs, une perfusion continue d'Epinéphrine, en doses suffisantes pour entraîner et maintenir une élévation de 20 % dans la pression artérielle moyenne, produit une augmentation du débit sanguin et de la consommation d'oxygène, sans modifier la résistance cérébro-vasculaire. Aucune autre investigation, à notre connaissance, n'a été faite à propos des effets de l'Epinéphrine intra-veineuse sur la circulation et le métabolisme du cerveau humain. De même, très peu de recherches ont été faites sur les effets de l'administration intra-veineuse de Nor-Epinéphrine, mais elles ont donné des résultats constants [39, 53, 68] : chez le sujet normotensif, la résistance cérébro-vasculaire augmente plus que la pression artérielle moyenne, et l'on observe une réduction modérée du débit cérébral ; le métabolisme, lui, demeure inchangé. De récentes études accomplies sur des sujets hypotensifs [17, 53] ont révélé une augmentation de la résistance cérébro-vasculaire, mais bien moins marquée que celle de la pression artérielle, et le débit sanguin tend à s'élever à un niveau normal.

* *

Au cours des dernières années, différents groupes de chercheurs ont étudié les effets de l'hypothermie sur le cerveau humain. L'hémodynamique et le métabolisme ont reçu une attention particulière ;

pourtant, peu de résultats ont été rapportés jusqu'à présent et l'action de la narcose froide sur les cellules cérébrales n'apparaît pas entièrement claire. Les premières études sur les effets de l'hypothermie provoquée sont accomplies en 1955 par ALBERT et FAZEKAS [2] qui rapportent « une réduction de l'apport d'oxygène et du taux du métabolisme cérébral allant de modérée à marquée ». Au cours de recherches similaires, STONE et ses collaborateurs [76] insistent sur le fait que l'hypothermie diminue la consommation d'oxygène du cerveau, à condition que le frisson soit bien contrôlé ; ceci était suggéré par une augmentation très marquée du métabolisme cérébral en présence de frisson, chez un de leurs malades. En 1957, FAZEKAS et ses collaborateurs [14], étudiant deux cas d'hypothermie accidentelle, confirment les résultats de leurs premières études sur l'hypothermie provoquée. Enfin, de récents travaux, accomplis par ROSOMOFF [58, 60], semblent indiquer que le débit sanguin et la consommation d'oxygène du cerveau varient proportionnellement avec la chute de la température.

ETUDES EXPERIMENTALES

A — METHODES

I. — EMPLOI DU PROTOXYDE D'AZOTE POUR LA MESURE DU DEBIT SANGUIN ET DE LA CONSOMMATION D'OXYGENE DU CERVEAU [33, 62]

THEORIE

1. DÉBIT CÉRÉBRAL (DC)

La méthode d'évaluation du débit cérébral repose sur le principe de FICK. Enoncé sous sa forme la plus simple, ce principe démontre que la quantité de substance empruntée, dans un temps donné, par un organe au sang qui l'irrigue est égale à la quantité totale de substance apportée à cet organe par le flux artériel, moins la quantité éliminée par le sang veineux dans le même temps.

Pour que le principe de FICK soit applicable à la mesure du débit cérébral, la substance envisagée doit être :

- physiologiquement inerte à la concentration employée ;
- capable de diffuser rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique ;
- et susceptible d'être mesurée avec précision au cours de l'analyse du sang.

Il a été constaté que le protoxyde d'azote à faible concentration remplissait toutes ces conditions. Les facteurs à considérer pour mesurer le débit cérébral à l'aide de ce gaz sont alors :

- le temps ;
- et la concentration du protoxyde d'azote dans le sang artériel et veineux.

Une inhalation de dix minutes s'est avérée suffisante pour que l'on obtienne un état d'équilibre entre le cerveau et le sang veineux cérébral à l'égard de la tension du protoxyde d'azote [35]. La quantité de gaz absorbée si l'inhalation se prolonge au delà de dix minutes est nulle ou négligeable : le stade de saturation est atteint et l'on peut alors calculer la dose de protoxyde d'azote absorbée par unité de poids de tissu cérébral, en multipliant la quantité de gaz contenue dans un poids égal de sang veineux par le coefficient de solubilité du protoxyde d'azote qui est pratiquement égal à 1 [35].

En prélevant simultanément et de façon continue le sang artériel et veineux pendant toute la durée de l'inhalation, on peut déterminer la concentration *moyenne* (artérielle et veineuse) du protoxyde d'azote dans le sang pendant dix minutes. On en déduit alors la différence artério-veineuse que l'on estime ensuite par unité de temps (une minute).

Le sang veineux, à la fin des dix minutes d'inhalation, renseigne sur la concentration cérébrale en protoxyde d'azote. C'est le sang veineux « équilibré ».

Les quantités de protoxyde d'azote absorbées par le cerveau ainsi que les différences artério-veineuses étant évaluées en volumes pour 100, les résultats sont exprimés pour 100 grammes. Ainsi, nous avons :

$$DC = \frac{\text{Concentration du } N_2O \text{ dans le sang veineux équilibré}}{\text{Différence moyenne artério-veineuse de } N_2O \times 10} \times 100$$

(en cm³, par minute, pour 100 g de tissu cérébral)

2. MÉTABOLISME CÉRÉBRAL (MC)

S'il est possible de mesurer la quantité de sang qui irrigue un organe, et celle d'une substance donnée dans le sang artériel et dans le sang veineux, il est également possible de déterminer l'emploi de cette substance par l'organe considéré.

Par suite, si l'on connaît le débit cérébral et la différence d'oxygène artério-veineux, on peut mesurer une fonction extrêmement importante : la consommation d'oxygène par le cerveau ou métabolisme cérébral. Une simple transposition de la formule de Fick donnera :

$$MC = DC \times \frac{(A - V) O_2}{100}$$

(en cm³, par minute, pour 100 g de tissu cérébral)

3. PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE (PAM) ET RÉSISTANCE CÉRÉBRO-VASCULAIRE (RCV)

Il est évident que la vitesse du courant sanguin dépend du tonus vasculaire ; ceci fait entrer en jeu deux nouveaux facteurs : la pression artérielle moyenne et la résistance vasculaire.

La pression artérielle moyenne peut être déterminée au moyen de plusieurs formules mais, quelle que soit la méthode employée, le chiffre obtenu représente, en millimètres de mercure, la pression exercée à un moment donné sur la paroi des artères par suite des systoles et diastoles cardiaques. Si l'on opère la mesure de la pression artérielle moyenne avant et après celle du débit cérébral, on a :

$$PAM = \frac{PAM \text{ avant } DC + PAM \text{ après } DC}{2}$$

(en mm de mercure)

La résistance vasculaire reflète la qualité de l'adaptation des vaisseaux à la pression exercée sur leurs parois par le courant sanguin. Elle varie donc en raison directe de la pression artérielle moyenne et en raison inverse de la vitesse du flot sanguin. Si l'on connaît le débit cérébral, on obtient la valeur de la résistance cérébro-vasculaire par la formule :

$$RCV = \frac{PAM}{DC}$$

(en mm de mercure, par cm³ de sang,
pour 100 g de tissu cérébral, par minute)

Ce quotient représente la pression nécessaire à 1 centimètre cube de sang pour irriguer 100 grammes de tissu cérébral par minute.

Le *tableau I* représente les valeurs normales de l'hémo-dynamique chez l'homme, déterminées par KETY [33].

TABLEAU I

	Valeurs normales	Variations physiologiques
DC	54	± 12
MC	3,3	± 0,4
RCV	1,6	± 0,4
(A — V) O ₂ ..	6,3	± 1,2
PAM	86	± 7

INSTRUMENTATION

L'appareil utilisé pour les prélèvements de sang artériel et représenté dans la *figure 1* peut être décrit de la façon suivante.

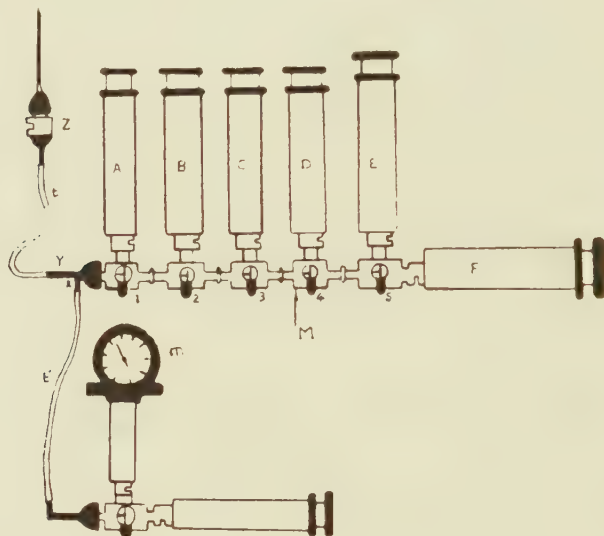


FIGURE 1

- M* = Adaptateur comportant 5 robinets d'arrêt à trois directions (1, 2, 3, 4, 5) unis bout à bout. (Modèle L/S2 ; Beckon, Dickinson and C^o, Rutherford, New Jersey.)
- A, B, C, D* = Seringues à verrou de 5 cm³ (type Luer-Lok).
- E, F* = Seringues à verrou de 10 cm³ (type Luer-Lok).
- Y* = Embout fixé à l'adaptateur *M*.
- t* = Tube de connexion en polyéthylène.
- Z* = Embout de Luer-Lok reliant l'aiguille artérielle à l'appareil.
- m* = Manomètre à capsule anéroïde (3) donnant une lecture directe de la pression artérielle moyenne.
- X* = Embout établissant une connexion entre l'appareil et le manomètre, au moyen d'un tube en polyéthylène *t'*.

L'appareil destiné aux prélèvements de sang veineux est identique à celui qui vient d'être décrit, mais ne comporte pas de manomètre.

PONCTIONS VEINEUSE ET ARTERIELLE

Après une infiltration de procaïne, on insère une aiguille de 65 mm de longueur et du calibre de 10/10^e de mm, à biseau court, dans le golfe de la jugulaire interne (soit à droite, soit à gauche) selon la

technique de MYERSON [54]. Le golfe de la jugulaire interne se situe à peu près constamment à une profondeur de 3 à 4 centimètres entre le bord antérieur de l'apophyse mastoïde et le bord postérieur de l'orifice du conduit auditif externe (*fig. 2*).



FIGURE 2

On enfonce l'aiguille environ 1 centimètre au-dessous de l'apophyse mastoïde ; on la dirige en haut, suivant un angle de 45 à 60° vers la veine jugulaire interne. Une fois en place, l'aiguille est reliée à l'appareil au moyen du tube de polyéthylène.

Le sang artériel est prélevé dans l'une des artères fémorales. Ces vaisseaux étant d'un accès facile, la prise peut être effectuée sans emploi de procaine.

On s'est demandé si le sang veineux prélevé d'une seule veine jugulaire interne figurait vraiment celui de la circulation de retour intra-cérébrale, non mêlé au sang veineux extra-cérébral. En mesu-

rant le débit sanguin du cerveau des deux côtés à la fois, il a été constaté, dans la plupart des cas, que le sang de la jugulaire interne représentait un échantillon satisfaisant, bien que l'on manque d'éléments de comparaison avec d'autres voies d'écoulement telles que les plexus rachidiens. Grâce à des injections de colorants, on a pu estimer la « contamination » moyenne du sang veineux de la jugulaire interne par le sang extra-cérébral à 3 % environ [72], ce qui entraîne des erreurs minimales dans l'évaluation du débit cérébral.

TECHNIQUE DES PRELEVEMENTS SANGUINS

Le sujet et les appareils étant placés dans la position indiquée dans la *figure 3*, on procède alors à l'étude du débit cérébral.

1. SPÉCIMEN TÉMOIN

Nous appellerons ainsi le sang veineux (6 cm^3) libre de protoxyde d'azote, prélevé avant l'inhalation. Le sang contenant normalement une petite quantité d'azote, il importe d'évaluer celle-ci et de la déduire du pourcentage obtenu après inhalation.

2. SPÉCIMENS « INTEGRATED » *

Après avoir enregistré la pression artérielle moyenne, on procède immédiatement et simultanément à l'administration du protoxyde d'azote et aux prélèvements du sang artériel et veineux. Le gaz inhalé est un mélange composé de 15 % de protoxyde d'azote, 21 % d'oxygène et 64 % d'azote. Il est administré en circuit ouvert avec un ballon d'anesthésie adapté sur un masque très étanche. Il est essentiel que l'adhésion du masque soit parfaite, faute de quoi la concentration du protoxyde d'azote dans le sang ne s'élèverait pas de façon constante ; il en résulterait une altération du processus de saturation qui entraînerait des erreurs dans la mesure du débit cérébral.

Deux opérateurs procèdent respectivement aux prélèvements artériels et veineux, de façon simultanée, et à raison de $0,2\text{ cm}^3$ toutes les six secondes. La concentration moyenne en protoxyde d'azote pendant l'inhalation sera déterminée d'après ces spécimens dits « integrated ».

Une fois les dix minutes d'inhalation écoulées, on poursuit l'administration du mélange gazeux pendant vingt secondes supplémen-

* Le mot français manque ; l'adjectif intégré n'est pas satisfaisant.



FIGURE 3

taires au cours desquelles on prélève à la fois de l'artère et de la veine deux spécimens de 6 cm³ de sang chacun. Ceux-ci seront utilisés pour déterminer la concentration artérielle et veineuse en protoxyde d'azote à la fin de la période d'inhalation, et nous les appellerons spécimens « équilibrés ». Alors que, seul, le sang veineux sera employé à la mesure du débit cérébral, le sang artériel équilibré permettra de contrôler l'exactitude de cette mesure. A ce stade de l'opération, il doit fournir des données très voisines de celles du sang veineux ; en effet, chez des sujets normaux, la courbe de saturation du sang artériel a presque toujours atteint son maximum au bout de dix minutes [33] et, selon SCHEINBERG [62], la concentration artérielle et veineuse mesurée chez 49 sujets a révélé une différence moyenne de 0,24 volume pour 100.

Après avoir pris les précautions d'usage pour assurer l'absence de bulles d'air, on place les échantillons de sang dans la glace dès qu'ils sont recueillis. Avant de retirer les aiguilles, on procède à un second enregistrement de la pression artérielle moyenne. Les concentrations en protoxyde d'azote sont déterminées sur les spécimens témoins, « integrated » et équilibrés, tandis que la teneur du sang en oxygène et en gaz carbonique n'est calculée que sur les spécimens « integrated ». En appliquant aux résultats obtenus les formules données plus haut, on obtient une évaluation de l'hémodynamique et du métabolisme du cerveau.

Insistons sur le fait que les chiffres obtenus par la méthode au protoxyde d'azote représentent la *moyenne* du débit sanguin cérébral au cours des dix minutes d'inhalation. C'est là une notion importante que SCHEINBERG et STEAD ont soulignée à juste raison. Si le débit cérébral varie au cours de l'expérience, il faut en tenir compte dans l'interprétation des résultats, sous peine de tirer des conclusions erronées. Supposons, par exemple, que le sujet présente un débit cérébral anormalement rapide au cours des cinq premières minutes de l'opération ; la concentration du sang veineux cérébral en protoxyde d'azote peut atteindre ou approcher l'état d'équilibre avec celle du cerveau au bout de cinq minutes au lieu de dix. Dans ce cas, même si le débit cérébral ralentit considérablement au cours des cinq dernières minutes, l'analyse du sang révélera une faible différence de protoxyde d'azote artério-veineux, et le débit cérébral sera jugé rapide.

Etant donné la relation existant entre le débit sanguin et le tonus vasculaire, nous avons également mesuré la pression artérielle moyenne au bout des cinq premières minutes de l'opération, afin de surveiller étroitement toute variation possible de la fonction circulatoire.

II. — TECHNIQUE MANOMETRIQUE UTILISEE POUR LE DOSAGE DU PROTOXYDE D'AZOTE, DE L'OXYGENE ET DU GAZ CARBONIQUE DANS LE SANG

Nous avons employé la technique manométrique de VAN SLYKE [77] pour évaluer la teneur du sang en protoxyde d'azote, oxygène et gaz carbonique. Cette méthode est basée sur la relation existant entre les trois variables qui déterminent l'état d'un gaz : volume, pression et température ; deux de ces variables étant connues, on peut calculer la troisième.

Des lois de BOYLE et de CHARLES, on a déduit que, si une masse de gaz donnée est maintenue à un volume constant, sa pression est directement proportionnelle à sa température absolue :

$$P \sim T \quad \text{ou} \quad P = kT$$

(k étant un facteur de proportionnalité constant)

Dans la méthode de VAN SLYKE, la quantité de gaz à déterminer est maintenue dans un volume constant ; elle est calculée en fonction de la pression qu'elle exerce sur le manomètre et de sa température au moment de l'expérience.

Pour mesurer le volume d'un gaz aux pression et température étalons de 760 mm de mercure et 0° C, on emploie un facteur de conversion qui est fonction de la température et qui figure dans des tables standardisées propres à chaque gaz.

III. — TECHNIQUE D'EVALUATION DE LA CONCENTRATION DES CATECHOLAMINES PLASMATIQUES

Nous avons employé la méthode fluorométrique de WEIL-MALHERBE et BONE [79], modifiée par GRAY et YOUNG [26]. Cette méthode est basée sur la détermination de l'intensité de la fluorescence produite par les substances voisines de l'Adrénaline et de la Nor-Adrénaline. La fluorescence est obtenue par condensation d'Adrénochrome, produit instable résultant de l'oxydation de l'Adrénaline (ou de Nor-Adrénochrome résultant de l'oxydation de la Nor-Adrénaline) avec l'éthylène di-amine dans une solution alcaline. L'Adrénochrome (ou le Nor-Adrénochrome), produit intermédiaire, est capté à l'état naissant, transformé en un produit de condensation stable fluorescent, puis extrait. La fluorescence est mesurée dans un fluoro-

mètre, au moyen de filtres, et comparée à celle d'échantillons étalons. L'Épinéphrine et la Nor-Épinéphrine sont identifiées par concentration en taches (spots) de leurs dérivés fluorescents sur papier chromatographique, ce qui permet une détermination des valeurs Rf respectives de ces dérivés. On désigne par Rf le rapport du déplacement de la substance sur le papier au déplacement de la phase mobile (une goutte de chaque dérivé est déposée à l'extrémité d'une feuille de papier filtre que l'on laisse ensuite sécher; l'extrémité de cette feuille étant alors plongée dans un récipient contenant un liquide révélateur, ce liquide progresse par capillarité, entraînant un déplacement des particules contenues dans la goutte d'extrait déposée sur le papier. C'est cette progression qui permet le calcul du rapport Rf).

IV. — METHODE STATISTIQUE

L'analyse statistique de nos résultats fut accomplie au moyen du test « t » de FISCHER [19], selon la formule :

$$t = \frac{\bar{x}}{\sqrt{\frac{\sum (xI)^2 - \frac{(\sum xI)^2}{N}}{N(N-1)}}}$$

dans laquelle :

N = Nombre de couples d'expériences (études de contrôle et études expérimentales).

xI = Différence entre chaque étude expérimentale et l'étude de contrôle correspondante.

$\sum xI$ = Somme des différences.

$\bar{x} = \frac{\sum xI}{N}$ = moyenne des différences.

B — MATERIEL CLINIQUE

I. — TECHNIQUE D'ETUDE DES EFFETS DU PENTHIOBARBITAL

Six malades âgés de quarante-deux à soixante ans, tous apyrétiques, ont été choisis pour notre étude sur les effets des barbituriques sur la circulation et le métabolisme du cerveau. Nous avons employé le penthiobarbital sodique, à la concentration de 50 mg par cm³ de soluté, et administré par voie intra-veineuse. Les doses injectées entraînèrent toutes une perte de la conscience et varièrent de 200 à 1.000 mg. Chez trois de nos malades, devant subir une intervention chirurgicale sous hypothermie, l'anesthésie fut poussée jusqu'au stade chirurgical et les études accomplies sur ces sujets furent utilisées comme observations de contrôle avant l'induction de l'hypothermie.

Le *malade n° 3* fit l'objet de deux observations de contrôle : dans un premier temps, nous avons étudié chez lui les fonctions hémodynamique et métabolique cérébrales après une injection de 500 mg de penthiobarbital qui entraîna une perte de la conscience sans abolir la réponse aux stimuli douloureux. Trois jours plus tard, nous avons répété nos études, alors que le malade se trouvait au stade d'anesthésie chirurgicale après avoir reçu 1 g de penthiobarbital.

Dans chaque cas, les études de contrôle furent effectuées sur le malade placé en décubitus dorsal. Elles furent immédiatement suivies de l'administration de penthiobarbital, injecté lentement et en doses fractionnées selon les réactions du malade. La pression artérielle, le pouls et la respiration firent l'objet d'une observation rigoureuse et chaque injection fut suivie d'un examen neurologique. Nos études expérimentales commencèrent environ quinze minutes après l'administration de la dernière dose.

II. — TECHNIQUE D'ETUDE DES EFFETS DE LA MORPHINE

Nous avons, de façon similaire, étudié les effets de la morphine sur la circulation et le métabolisme du cerveau. Nos études ont porté sur 4 sujets âgés respectivement de trente-huit, quarante-trois, cinquante-quatre et soixante-quinze ans, tous apyrétiques. Une fois les

études de contrôle terminées, chaque malade reçut, par voie intra-veineuse, 15 mg de sulfate de morphine, en une seule injection poussée lentement. De trente à quarante-cinq minutes plus tard, nous avons procédé aux études expérimentales.

III. — TECHNIQUE D'ETUDE DES EFFETS DE L'EPINEPHRINE ET DE LA NOR-EPINEPHRINE

Les effets de l'Epinéphrine et de la Nor-Epinéphrine sur la circulation et le métabolisme du cerveau furent étudiés sur 20 malades, tous apyrétiques.

Le premier groupe comprenait 12 sujets âgés de vingt-trois à quatre-vingt-seize ans, dont la pression artérielle moyenne était initialement comprise entre 56 et 114 mm de mercure. Ces malades reçurent de l'Epinéphrine sous forme de chlorure d'Adrénaline à la concentration de 1 pour 1.000 par cm^3 de solution.

Dans le second groupe qui comptait 8 sujets âgés de vingt-six à quatre-vingt-seize ans, la Nor-Epinéphrine fut administrée sous forme de bitartrate de Levarterenol à la concentration de 8 μg de Levarterenol par cm^3 de solution. La pression artérielle moyenne, durant les études de contrôle, était comprise entre 84 et 116 mm de mercure.

Le sujet étant placé en décubitus dorsal, on pratiqua une ponction veineuse au pli du coude et une perfusion de sérum physiologique fut mise en place. On procéda alors aux études de contrôle, après quoi le sérum physiologique fut remplacé par la solution d'Epinéphrine ou de Nor-Epinéphrine. Le sujet étant rigoureusement surveillé, la vitesse de perfusion fut progressivement augmentée jusqu'à ce que la réponse vaso-pressive désirée soit obtenue et maintenue. La pression artérielle étant demeurée stable pendant vingt minutes, la mesure du débit cérébral fut répétée. A la fin du procédé, la vitesse de perfusion fut progressivement réduite et la pression artérielle descendit peu à peu à son niveau initial. C'est alors que la perfusion fut suspendue.

IV. — TECHNIQUE D'ETUDE DE L'ACTIVITE DE LA MEDULLO-SURRENALE SOUS HYPOTHERMIE

L'activité de la médullo-surrénale sous hypothermie fut évaluée grâce à la détermination du taux des catécholamines plasmatiques.

Nous avons prélevé, aux fins d'analyse, des échantillons de sang du golfe de la jugulaire interne dans 7 cas répartis de la façon suivante :

- 2 malades sous hypothermie, après administration de penthiobarbital ;
- 2 malades sous hypothermie, après administration de morphine ;
- 3 malades en état d'hypothermie accidentelle.

V. — TECHNIQUE D'ETUDE DES EFFETS DE L'HYPOTHERMIE INDUITE

Les effets du froid sur la circulation et le métabolisme du cerveau furent étudiés sur 8 malades âgés de vingt-quatre à quatre-vingt-un ans, devant subir une intervention chirurgicale sous hypothermie. Dans 5 cas, la narcose fut induite par l'injection intra-veineuse de penthiobarbital sodique à la concentration de 50 mg par cm³ de soluté. Chez deux de nos malades, la morphine fut substituée au barbiturique ; enfin, dans un cas, penthiobarbital et morphine furent employés.

Les études quantitatives de la circulation et du métabolisme du cerveau furent accomplies, dans chaque cas, sur le malade anesthésié, avant la mise en œuvre de l'hypothermie. Elles furent répétées une fois atteinte la température désirée. Trois de nos malades firent l'objet d'études de contrôle avant l'administration d'anesthésiques.

L'hypothermie fut instituée au moyen d'un matelas de caoutchouc dans lequel circule un courant d'eau réfrigérée et de vessies de glace appliquées sur la surface antérieure du corps, aux aisselles et aux aines. Au cours du procédé, des quantités additionnelles de penthiobarbital ou de morphine furent administrées selon les besoins, tandis que le pouls, la respiration et la pression artérielle faisaient l'objet d'une surveillance constante. Dans 3 cas, d'autres médications furent également administrées par voie intra-veineuse : le *malade n° 3* reçut de l'Arfonad, le *malade n° 4* du curare et le *malade n° 8* de la chlorpromazine. La température rectale fut enregistrée chez chaque malade au moyen d'un couple thermo-électrique.

VI. — TECHNIQUE D'ETUDE DES EFFETS DE L'HYPOTHERMIE ACCIDENTELLE

Les effets de l'hypothermie accidentelle furent étudiés chez 3 malades admis à l'hôpital en état d'hypothermie après exposition pro-

longée au froid. Deux de ces malades (*sujets n^{os} 1 et 3*) étant décédés sans avoir recouvré une température normale, il nous fut impossible d'obtenir des études de contrôle. Chez le *malade n^o 2*, la température atteignit spontanément un niveau normal en vingt-quatre heures ; toutefois, le malade ayant expiré avant la fin de nos études, seules les catécholamines plasmatiques purent être évaluées, dans ce cas, à la température normale.

Le *malade n^o 1* était conscient, normotensif, et sa température rectale était de 32°4. Le *malade n^o 2* était également conscient et normotensif, quelque peu euphorique, et sa température rectale était de 29°4. Le *malade n^o 3* était dans un coma profond, sa pression artérielle moyenne était de 28 mm Hg et sa température rectale de 31°3.

CHAPITRE IV

RESULTATS

EFFETS DU PENTHIOBARBITAL SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Le *tableau II* illustre les effets du penthiobarbital sur la circulation et le métabolisme du cerveau chez 7 sujets ayant reçu des doses de 200 à 1.000 milligrammes.

La valeur moyenne du débit cérébral est passée de 51,7 à 46,1 $\text{cm}^3/\text{mn}/100 \text{ g}$. Toutefois, nos résultats apparaissent fort disparates : la circulation cérébrale se trouve très diminuée dans les cas 3 (b), 2 et 4 où des doses respectives de 1.000, 750 et 450 mg de penthiobarbital ont entraîné des réductions de 40 %, 40 % et 25 % du débit cérébral. Par contre, dans le cas 3 (a), une dose de 550 mg de penthiobarbital aboutit à une augmentation de 35 % du débit cérébral. Chez les *malades n^{os} 1, 5 et 6* qui reçurent respectivement 600, 600 et 200 mg du même barbiturique, on n'observe aucune variation appréciable de la circulation cérébrale. Du fait de ces résultats si disparates, la chute moyenne du débit cérébral après administration de penthiobarbital ne saurait être considérée comme significative. Les variations observées dans la consommation d'oxygène sont beaucoup plus frappantes. La valeur moyenne du métabolisme cérébral, estimée à 2,5 $\text{cm}^3/\text{mn}/100 \text{ g}$ durant les études de contrôles et à 2 $\text{cm}^3/\text{mn}/100 \text{ g}$ sous l'effet du penthiobarbital, révèle une chute significative de la consommation d'oxygène du cerveau. Cette chute est d'autant plus remarquable que l'on observe dans chaque cas — à un degré plus ou moins marqué — une réduction du métabolisme cérébral. La résistance cérébro-vasculaire moyenne, évaluée à 1,8 mm Hg/ $\text{cm}^3/\text{mn}/100 \text{ g}$ sous l'effet du penthiobarbital, révèle une diminution négligeable du tonus vasculaire par rapport à la valeur initiale de 2 mm Hg/ $\text{cm}^3/\text{mn}/100 \text{ g}$. Mais, là encore, nos études expérimentales font ressortir des résultats fort disparates. On observe une chute signi-

TABLEAU II

EFFETS DU PENTHIOBARBITAL DE SODIUM SUR LA CIRCULATION
ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Cas	Âges	DC		MC		RCV		PAM		(A - V) O ₂		CO ₂ artériel		Penthiobarbital (en mg.)
		C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	
1	4e	55,7	54,1	3,3	2,7	1,6	1,2	9,1	6,4	5,92	4,99	26,3	31,9	600
2	53	46,0	27,9	2,4	1,7	1,3	1,3	6,1	3,6	5,23	6,12	42,5	47,6	150
3 (a)	58	39,8	54,0	1,6	1,5	2,9	1,6	11,7	8,6	4,01	2,76	38,0	43,0	550
3 (b)	58	39,8	24,0	1,6	1,4	2,9	4,0	11,7	9,6	4,01	5,85	38,0	30,8	1000
4	51	58,7	44,1	3,6	2,2	1,6	1,7	9,5	7,3	6,45	5,07	43,5	45,5	450
5	60	47	50,4	1,8	1,7	3,4	1,7	11,5	8,9	3,90	3,45	40,3	54,0	600
6	42	74,9	68,2	2,9	2,6	1,1	1,1	8,5	7,5	3,90	3,84	58,8	63,4	200
Moyennes :	52	51,7	46,1	2,5	2,0*	2,0	1,8	9,7	7,4*	4,75	4,58	42,3	45,2	503

DC = Débit cérébral

MC = Métabolisme cérébral

RCV = Résistance cérébro-vasculaire

PAM = Pression artérielle moyenne

(A - V) O₂ = Différence d'oxygène artério-veineux

C = Etude de contrôle

E = Etude expérimentale

* = Variation significative

ficative de 24 % dans la pression artérielle moyenne ; celle-ci, en effet, est tombée de 97 à 74 mm Hg. La différence d'oxygène artérioveineux est demeurée sensiblement la même : 4,75 volumes pour 100 avant et 4,58 volumes pour 100 après penthiobarbital. La dépression du centre respiratoire au cours de l'anesthésie s'est traduite par une rétention de gaz carbonique dans le sang. Ceci fut observé chez tous nos malades, sauf un. Dans ce cas particulier (3b), la dépression respiratoire fut si profonde qu'il fallut mettre en œuvre la respiration artificielle ; toutefois, il ne fut pas administré d'oxygène, aussi, sous l'influence de cette hyperventilation passive, l'expiration d'une grande quantité de CO_2 aboutit-elle à une chute de la teneur artérielle.

EFFETS DU SULFATE DE MORPHINE SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Le *tableau III* représente les effets de la morphine sur la circulation et le métabolisme du cerveau chez 4 malades, après administration de 15 mg de morphine. Un plus grand nombre d'études eût sans doute été souhaitable mais, ne disposant que de ce matériel clinique réduit, nous nous appuierons sur le fait que l'action de la morphine fut la même dans chaque cas pour enregistrer un effet nul de cet alcaloïde sur la circulation et le métabolisme du cerveau.

EFFETS DE L'EPINEPHRINE ET DE LA NOR-EPINEPHRINE SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Le *tableau IV* illustre les effets de l'Epinéphrine sur le débit sanguin et la consommation d'oxygène du cerveau chez 12 malades ayant reçu des doses de 420 à 8.000 μg .

L'administration d'Epinéphrine fut accompagnée de signes subjectifs variés. Alors qu'une sensation de sommeil ou de fatigue fut rapportée par quelques-uns de nos malades, on observa, chez d'autres, une anxiété évidente, associée parfois à une pâleur des téguments et à un tremblement des mains ; la plupart de ces sujets accusèrent des palpitations et l'on observa chez eux une accélération du pouls. Dans quelques cas, aucun signe objectif ou subjectif ne fut enregistré.

Le débit cérébral ne présente aucune variation significative durant la période d'hypertension, ainsi qu'en témoignent les valeurs respectives de 42,3 et 44,5 $\text{cm}^3/\text{mn}/100 \text{ g}$ avant et pendant l'administration d'Epinéphrine. La consommation d'oxygène du cerveau demeure

TABLEAU III

EFFETS DE LA MORPHINE SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Cas	Âges	DC		MC		RCV		PAM		(A - V) O ₂		Sulfate de morphine (en mg)
		C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	
1	38	32.2	33.2	1.8	1.3	3.1	3.0	101	98	5.74	3.89	15
2	43	43.8	48.6	2.0	2.1	2.1	1.9	91	92	4.66	4.31	15
3	54	23.8	29.2	1.3	1.5	4.3	3.2	102	93	5.26	5.10	15
4	75	43.6	32.1	2.7	2.2	2.6	4.1	113	132	6.23	7.00	15
Moyennes :	52	35.8	35.8	1.9	1.8	3.0	3.0	102	104	5.47	5.08	15

DC = Débit cérébral

MC = Métabolisme cérébral

RCV = Résistance cérébro-vasculaire

PAM = Pression artérielle moyenne

(A - V) O₂ = Différence d'oxygène artérié-veineux

C = Etude de contrôle

E = Etude expérimentale

TABLEAU IV

EFFETS DE L'EPINEPHRINE SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Cas	Ages	DC		MC		RCV		PAM		(A — V) O ₂			Adrénaline (en µg)	Durée de perfusion (en mn)	Vitesse de perfusion (en µg/mn)
		C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	E			
1	23	47,3	72,5	3,1	4,2	1,7	1,6	81	113	6,45	5,78		1,000	44	22,7
2	24	37,5	41,2	3,1	2,7	2,4	2,8	89	114	8,20	6,61		1,200	40	30,0
3	27	40,5	52,9	3,9	4,3	2,2	2,0	88	105	9,60	8,17		1,200	37	32,4
4	31	64,6	41,4	2,6	1,6	1,7	3,0	113	123	4,03	3,84		780	43	18,1
5	47	67,2	67,6	2,9	3,0	1,5	1,8	104	122	4,29	4,42		900	36	25,0
6	49	45,6	27,0	1,9	0,7	2,0	4,5	91	122	4,22	2,67		800	30	26,7
7	59	36,6	50,6	1,6	2,6	2,7	2,6	100	130	4,29	5,13		8,000	71	112,7
8	61	40,5	40,0	2,2	2,1	2,8	3,8	114	150	5,53	5,19		1,000	30	33,3
9	70	40,0	38,9	2,2	2,0	2,7	3,2	109	124	5,38	5,10		500	35	14,2
10	80	24,6	28,6	1,7	1,6	2,6	3,2	63	91	6,81	5,51		420	55	7,6
11	88	44,9	45,9	2,7	2,8	2,3	2,5	104	114	6,12	6,14		1,100	44	25,0
12	96	18,7	23,3	2,0	1,9	3,0	3,3	56	77	10,47	8,06		600	34	17,6
Moyennes :	50	42,3	44,5	2,5	2,5	2,3	2,9*	90	115*	6,39	5,54		1,458	42	30,5

DC = Débit cérébral

MC = Métabolisme cérébral

RCV = Résistance cérébro-vasculaire

PAM = Pression artérielle moyenne

(A — V) O₂ = Différence d'oxygène artérié-veineux

C = Etude de contrôle

E = Etude expérimentale

* = Variation significative

rigoureusement inchangée dans sa valeur moyenne, malgré des variations appréciables observées dans 6 cas. L'étude statistique de la résistance cérébro-vasculaire qui, de 2,3, s'est élevée à 2,9 mm Hg/cm²/mn/100 g, révèle une augmentation substantielle du tonus vasculaire. Cependant, ainsi que le montre le *tableau IV*, la réponse des vaisseaux cérébraux au cours de nos expériences fut très variable. L'élévation de la pression artérielle moyenne, de 90 à 115 mm Hg, est également significative au point de vue statistique. La différence d'oxygène artério-veineux, évaluée à 5,54 volumes pour 100 durant la période d'hypertension, ne révèle qu'une variation négligeable de la valeur initiale qui était de 6,39 volumes pour 100.

Le *tableau V* présente les effets de la Nor-Epinéphrine sur la circulation et le métabolisme du cerveau chez 8 sujets ayant reçu des doses de 400 à 1.000 μ g.

Aucun signe subjectif ne fut rapporté au cours des perfusions de Nor-Epinéphrine. Les variations enregistrées dans le débit cérébral, la consommation d'oxygène et la différence d'oxygène artério-veineux sont statistiquement insignifiantes. Par contre, la résistance cérébro-vasculaire, s'élevant de 2,6 à 3,5 mm Hg/cm²/mn/100 g, reflète une augmentation très nette du tonus vasculaire. En effet, l'action vasoconstrictive de la Nor-Epinéphrine fut observée, à des degrés variables, chez tous nos malades. Une élévation de la pression artérielle fut également notée dans tous les cas et la moyenne de 132 mm Hg, enregistrée au cours de nos études, reflète une augmentation significative de la valeur initiale, estimée à 100 mm Hg.

ACTIVITE DE LA MEDULLO-SURRENALE SOUS HYPOTHERMIE

Le *tableau VI* résume l'activité de la médullo-surrénale en fonction de la température centrale.

Dans le cas n° 1, le taux d'Epinéphrine demeure inchangé après l'administration de penthiobarbital, alors que la teneur du sang en Nor-Epinéphrine passe de 1,5 à 2,5 μ g par litre. Une chute de 4,4° C dans la température centrale est accompagnée d'une augmentation du taux d'Epinéphrine qui, de 0,3, atteint 0,7 μ g par litre, tandis que celui de la Nor-Epinéphrine atteint 4,7 μ g.

— Chez le malade n° 2, l'administration de penthiobarbital a entraîné une élévation du taux d'Epinéphrine qui est passé de 2,2 à 2,4 μ g par litre. On observe une augmentation simultanée du taux de Nor-Epinéphrine qui, de 3,8, s'est élevé à 4,4 μ g par litre. Une

TABLEAU V
EFFETS DE LA NOR-EPINEPHRINE SUR LA CIRCULATION
ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Cas	Ages	DC		MC		RCV		PAM		(A—V) O ²		Levarténol (en μ g)	Durée de perfusion (en mn)	Vitesse de perfusion (en μ g/mn)
		C	E	C	E	C	E	C	E	C	E			
1	26	43,3	48,9	2,8	3,1	2,0	2,3	88	112	6,45	6,42	700	36	0,05
2	48	55,3	59,6	3,0	3,5	2,0	2,7	116	160	5,44	5,88	1.000	35	0,04
3	50	52,6	41,8	2,6	2,1	2,0	3,3	103	137	4,86	5,02	400	35	0,09
4	66	66,4	62,4	2,5	2,7	1,7	2,2	110	138	3,84	4,35	200	46	0,23
5	75	32,5	30,4	1,9	1,9	3,1	4,6	100	140	5,84	6,32			
6	78	38,8	35,7	3,1	2,8	2,3	3,5	90	124	8,00	7,97	700	45	0,06
7	81	33,7	33,5	2,6	2,4	3,2	4,0	107	135	7,80	7,08	600	34	0,06
8	96	17,2	21,3	1,7	2,0	4,9	5,3	84	113	10,12	9,49	400	28	0,07
Moyennes :	65	42,5	41,7	2,5	2,6	2,6	3,5*	100	132*	6,54	6,57	571	37	0,08

DC = Débit cérébral
 MC = Métabolisme cérébral
 RCV = Résistance cérébro-vasculaire
 PAM = Pression artérielle moyenne
 (A—V) O² = Différence d'oxygène artério-veineux
 C = Etude de contrôle
 E = Etude expérimentale
 * = Variation significative

chute de $6,8^{\circ}\text{C}$ dans la température centrale s'accompagne d'un abaissement du taux d'Épinéphrine qui descend à $1,8\text{ }\mu\text{g}$ par litre, tandis que l'on assiste à une nouvelle élévation de la Nor-Épinéphrine plasmatique ($4,9\text{ }\mu\text{g}$).

— L'administration de morphine au *malade n° 3* n'a entraîné aucune modification du taux d'Épinéphrine, mais celui de la Nor-Épinéphrine s'est élevé de $9,9$ à $12,5\text{ }\mu\text{g}$ par litre. Une chute de $4,5^{\circ}\text{C}$ dans la température centrale s'accompagne d'une augmentation très marquée du taux des catécholamines plasmatiques, ainsi qu'en témoignent les valeurs de $3,3\text{ }\mu\text{g}$ pour l'Épinéphrine et de $30,5\text{ }\mu\text{g}$ pour la Nor-Épinéphrine.

— Chez le *malade n° 4*, le taux d'Épinéphrine est passé de $0,5$ à $0,6\text{ }\mu\text{g}$ par litre après l'administration de morphine, et celui de la Nor-Épinéphrine de $11,6$ à $14,9\text{ }\mu\text{g}$ par litre. La température centrale ayant été abaissée de $3,8^{\circ}\text{C}$, une nouvelle élévation des catécholamines plasmatiques portait à $3,4\text{ }\mu\text{g}$ le taux de l'Épinéphrine et à $21,5\text{ }\mu\text{g}$ celui de la Nor-Épinéphrine.

— Dans les cas *n°s 5* et *7*, l'étude quantitative des catécholamines fut obtenue au cours de l'hypothermie seulement. A $32,4^{\circ}\text{C}$, les taux respectifs d'Épinéphrine et de Nor-Épinéphrine étaient de $3,2$ et $6,6\text{ }\mu\text{g}$ par litre chez le *malade n° 5*. A $31,3^{\circ}\text{C}$, les valeurs de $3,8\text{ }\mu\text{g}$ pour l'Épinéphrine et de $22,5\text{ }\mu\text{g}$ pour la Nor-Épinéphrine furent obtenues chez le *malade n° 7*.

— Dans le cas *n° 6* (malade en état d'hypothermie accidentelle), on obtint, à une température initiale de $29,4^{\circ}\text{C}$, les valeurs de $1,8\text{ }\mu\text{g}$ d'Épinéphrine et de $22,8\text{ }\mu\text{g}$ de Nor-Épinéphrine par litre. A la température de $36,9^{\circ}\text{C}$, le taux d'Épinéphrine était de $1\text{ }\mu\text{g}$ et celui de la Nor-Épinéphrine de $39,3\text{ }\mu\text{g}$ par litre.

EFFETS DE L'HYPOTHERMIE INDUITE SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Le *tableau VII* résume les effets de l'hypothermie associée à l'anesthésie sur le débit sanguin et la consommation d'oxygène du cerveau.

Un abaissement de la température centrale de 4°C n'entraîne aucune altération sensible du débit sanguin, du métabolisme cérébral et de la différence d'oxygène artério-veineux. On observe dans tous les cas, sauf un, une augmentation du tonus vasculaire, tantôt modérée, tantôt marquée, aboutissant à une élévation significative de la

TABLEAU VI
ACTIVITE DE LA MEDULLO-SURRENALE SOUS HYPOTHERMIE

Malades	Températures	Médications	Epinéphrine (en $\mu\text{g/litre}$)	Nor-Epinéphrine (en $\mu\text{g/litre}$)
1	36,1	Aucune	0,3	1,5
	36,1	Penthiobarbital-Na : 650 mg	0,3	2,5
	31,7		0,7	4,7
2	36,5	Aucune	2,2	3,8
	36,5	Penthiobarbital-Na : 200 mg	2,4	4,4
	29,7		1,8	4,9
3	36,5	Aucune	0,7	9,9
	36,4	Sulfate de morphine : 24 mg	0,7	12,5
	32,0		3,3	30,5
4	36,8	Aucune	0,5	11,6
	36,8	Sulfate de morphine : 18 mg	0,6	14,9
	33,0		3,4	21,5
5	32,4	Aucune	3,2	6,6
6	29,4	Aucune	1,8	22,8
	36,9		1,0	39,3
7	31,3	Aucune	3,8	22,5

TABLEAU VII

EFFETS DE L'HYPOTHERMIE INDUITE SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Cas	Ages	Températures		DC		MC		RCV		PAM		(A - V) O ²		Médications
		C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	
1	46	36,2	32,8	54,1	48,1	2,7	1,1	1,2	1,8	64	90	4,99	2,22	Penthiobarbital : 600 mg
2	53	36,7	34,0	27,9	26,5	1,7	1,8	1,3	2,2	36	59	6,12	6,85	Penthiobarbital 750 mg
3	58	36,6	33,1	24,0	22,8	1,4	1,3	4,0	4,6	96	104	5,85	5,55	Penthiobarbital : 1,000 mg + Arfonad 1 mg/1,00 cm sérum glucose
4	66	36,1	31,9	16,9	24,7	1,7	1,2	6,4	7,6	108	188	10,08	4,97	Penthiobarbital 650 mg + Curare : 15 mg
5	75	36,4	29,7	18,1	17,0	1,7	1,7	5,8	7,4	105	125	9,51	9,98	Penthiobarbital : 200 mg
6	59	36,8	33,2	25,7	34,3	1,6	1,6	4,2	4,2	109	143	6,17	4,63	Morphine : 18 mg
7	81	36,5	32,2	38,8	35,4	2,4	2,2	2,4	3,8	95	135	6,17	6,28	Morphine : 24 mg
8	24	37,2	33,9	65,0	48,7	3,6	3,1	1,3	1,8	82	89	5,57	7,84	Penthiobarbital : 100 mg + Morphine : 12 mg + Chlorproma- zine : 25 mg
Moyennes :		36,6	32,6	33,8	32,2	2,1	1,8	3,3	4,2*	87	117*	6,81	6,04	

DC = Débit cérébral

MC = Métabolisme cérébral

RCV = Résistance cérébro-vasculaire

PAM = Pression artérielle moyenne

(A - V) O²

Différence d'oxygène artério-veineux

C = Etude de contrôle

E = Etude expérimentale

* = Variation significative

TABLEAU VIII

EFFETS DE L'HYPOTHERMIE ACCIDENTELLE SUR LA CIRCULATION
ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Malades	Âges	Températures	DC	MC	RCV	PAM	(A — V) O ²
1	65	32,4	32,6	1,9	2,0	64	5,93
2	50	29,4	28,4	1,9	2,9	83	6,82
3	61	31,3	48,4	1,5	0,6	28	3,08

DC = Débit cérébral

MC = Métabolisme cérébral

RCV = Résistance cérébro-vasculaire

PAM = Pression artérielle moyenne

(A — V) O² = Différence d'oxygène artério-veineux

résistance cérébro-vasculaire ; celle-ci, évaluée à 3,3 mm Hg/cm³/mn/100 g au cours de nos études de contrôle, atteint 4,2 mm Hg/cm³/mn/100 g sous hypothermie. La pression artérielle est augmentée dans chaque cas ; il en résulte une élévation appréciable de la valeur moyenne qui, de 87, passe à 117 mm Hg.

EFFETS DE L'HYPOTHERMIE ACCIDENTELLE SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Les résultats de nos études sur l'hypothermie « pure » sont présentés dans le *tableau VIII*.

— En dépit d'une pression artérielle et d'une résistance cérébro-vasculaire normales, les *malades n^{os} 1 et 2* présentent un débit cérébral remarquablement réduit, ainsi qu'en témoignent les valeurs respectives de 32,6 et 28,4 cm³/mn/100 g. La consommation d'oxygène du cerveau, évaluée à 1,9 cm³/mn/100 g chez ces deux malades, reflète un ralentissement très net des processus métaboliques cérébraux, bien que les différences d'oxygène artério-veineux apparaissent sensiblement normales.

Chez le *malade n^o 3*, la pression artérielle moyenne est de 28 mm Hg et la résistance cérébro-vasculaire, estimée à 0,6 mm Hg/cm³/mn/100 g, reflète une dilatation très prononcée des vaisseaux cérébraux. Le débit sanguin du cerveau demeure normal (48,4 cm³/mn/100 g) mais sa consommation d'oxygène (1,5 cm³/mn/100 g) est extrêmement réduite et s'accompagne d'une altération très marquée de la différence d'oxygène artério-veineux, évaluée à 3,08 volumes pour 100.

CHAPITRE V

DISCUSSIONS

EFFETS DU PENTHIOBARBITAL SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Les modifications observées dans la circulation et le métabolisme du cerveau après administration de penthiobarbital révèlent un aspect particulièrement intéressant de la physiologie cérébrale.

Si les effets pharmacologiques des nombreux barbituriques diffèrent dans leur durée et l'étendue de leurs applications thérapeutiques, toutes ces médications ont en général la même action : du fait de leurs propriétés vaso-dilatatrices, elles sont comprises dans la longue liste des agents hypotensifs ; leur action dépressive directe sur le centre respiratoire est également bien connue.

Il est possible que l'abaissement appréciable de la pression artérielle qui suit l'administration de penthiobarbital ait joué un rôle déterminant dans les variations du débit cérébral. Dans une certaine mesure, l'apport sanguin au cerveau dépend de la pression artérielle et tend à varier dans le même sens qu'elle. Cependant, l'existence d'un contrôle intrinsèque du tonus vasculaire cérébral est apparue de plus en plus manifeste [63, 66, 65] et la circulation du cerveau ne semble pas être totalement à la merci des fluctuations de la pression artérielle. Grâce à des modifications compensatoires de la résistance cérébro-vasculaire, les vaisseaux tendent à maintenir normal le débit sanguin cérébral lorsque la pression artérielle atteint des valeurs critiques [36, 37]. Ces modifications compensatoires, mises en évidence dans nos expériences, sont particulièrement nettes dans les cas n^{os} 1 et 5 où une vaso-dilatation appréciable, répondant à la chute tensionnelle, maintient le débit cérébral à un niveau normal.

Chez le *malade* n^o 3 (a), une réduction considérable de la résistance cérébro-vasculaire, associée à une élévation marquée du débit cérébral, révèle un effet additionnel exercé sur le tonus vasculaire

cérébral. L'influence des divers constituants du métabolisme sur la circulation cérébrale a fait l'objet d'études approfondies [69, 24] et il est certain que l'oxygène et le gaz carbonique jouent un rôle important dans le contrôle intrinsèque du tonus vasculaire. Toutefois, l'action du gaz carbonique est incontestablement prédominante : lorsqu'il se trouve en excès dans le sang, ses effets vaso-dilatateurs sont beaucoup plus marqués sur les vaisseaux cérébraux que sur ceux des autres organes car, outre son action directe sur les parois vasculaires, il stimule les centres vaso-moteurs. D'autre part, les effets vaso-dilatateurs du CO_2 sont plus prononcés que ceux du manque d'oxygène. Inversement, la vaso-constriction qui résulte d'un abaissement du taux de CO_2 dans le sang est infiniment plus marquée que celle qui accompagne une élévation du taux d'oxygène. Cet effet vaso-constricteur apparaît unique, en ce sens qu'il semble spécifique, n'étant observé que sur les vaisseaux cérébraux exclusivement [69]. Les deux études (a) et (b) accomplies sur le *malade n° 3* illustrent respectivement les effets d'une augmentation et d'une réduction du taux de gaz carbonique dans le sang. Dans la première étude, la dilatation intrinsèque des vaisseaux cérébraux, répondant à la chute tensionnelle, semble accentuée par une vaso-dilatation passive due à la rétention de CO_2 dans le sang. Cet effet, résultant de deux mécanismes différents, aboutit à une diminution considérable du tonus vasculaire qui explique l'augmentation du débit cérébral. Dans la seconde étude, la chute rapide du taux sanguin de CO_2 sous l'effet d'une hyperventilation passive, entraîne une vaso-constriction intense ; ceci aboutit à une diminution du débit cérébral qui, atteignant le niveau critique de $24 \text{ cm}^3/\text{mn}/100 \text{ g}$, se trouve réduit de 45 pour cent.

Bien qu'il n'y ait aucune relation évidente entre les quantités de penthiobarbital administrées et les variations observées dans la circulation cérébrale, il existe une proportionalité entre le degré de dépression respiratoire (donc la teneur du sang en CO_2) et le débit cérébral. Ceci démontre l'un des effets des barbituriques sur la circulation du cerveau. En fait, cette action fut déjà mise en évidence par différents groupes de chercheurs [34, 78] : alors que des doses semi-narcotiques de barbituriques sont demeurées sans effet sur la circulation cérébrale dans son ensemble, une anesthésie profonde entraîna une augmentation du débit sanguin du cerveau. Bien que, dans certains cas, aucune modification ne fut observée après l'administration de barbituriques, l'effet vaso-dilatateur du CO_2 fut toujours évident [83]. Ceci ne semble pas être la règle dans nos études. Dans les cas *n°s 2* et *4*, malgré une rétention de gaz carbonique dans le sang, associée à une chute tensionnelle marquée, nous n'avons pas enregistré de vaso-dilatation cérébrale et le débit sanguin du cerveau s'est trouvé réduit de façon

significative. L'absence de modifications de la résistance cérébro-vasculaire peut être expliquée par le fait que les vaisseaux intra-crâniens [69] sont moins sensibles aux agents vaso-dilatateurs que les vaisseaux extra-crâniens, exception faite pour le CO_2 qui stimule les centres vaso-moteurs. Incluant tous les anesthésiques dans le groupe des agents vaso-dilatateurs, SCHMIDT pense qu'« une concentration suffisamment élevée pour agir sur l'ensemble de l'organisme entraînerait probablement une redistribution du sang aux dépens du cerveau et, par conséquent, une diminution du débit cérébral ». Seule, cette théorie nous semble expliquer la réduction de la circulation cérébrale chez les malades n^{os} 2 et 4. En fait, il est possible que les centres vaso-moteurs aient été complètement inhibés par la chute tensionnelle.

De nombreuses études relatives à l'action des barbituriques sur le cerveau ont démontré que, si le métabolisme cérébral est toujours réduit, le débit sanguin du cerveau peut se trouver inchangé, diminué ou augmenté. Ainsi, la réduction du métabolisme cérébral observée dans nos études n'est donc pas secondaire à une insuffisance circulatoire. Cette chute de la consommation d'oxygène contraste avec les variations négligeables observées dans la différence d'oxygène artérioveineux. S'il est vrai que nous avons trouvé, chez la plupart de nos malades (qui étaient anémiques) un taux d'oxygène artériel plutôt bas, l'apport d'oxygène au cerveau est néanmoins demeuré stable. En d'autres termes, les cellules cérébrales ont conservé leur aptitude à extraire l'oxygène du torrent sanguin, mais le cerveau anesthésié s'est révélé incapable de l'utiliser. Par conséquent, la chute du métabolisme cérébral n'est pas, non plus, secondaire à un apport insuffisant d'oxygène. Elle suggère plutôt un blocage des processus métaboliques. L'inhibition de la transmission synaptique par certains anesthésiques fut mise en évidence en 1952 par LARRABEE et ses collaborateurs [42, 43]. KETY, étudiant les effets de l'anesthésie au pentothal sur le métabolisme cérébral [38], a montré que la diminution de la consommation d'oxygène par le cerveau au stade d'anesthésie chirurgicale était un effet secondaire, et non primaire, de l'anesthésie. « L'anesthésie chirurgicale au pentothal supprime l'activité neurale ; en conséquence, les besoins d'oxygène du neurone dans son état inactif se trouvent abaissés ». En outre, KETY a rapporté des études remarquables relatives aux modifications électroencéphalographiques observées sous l'effet des anesthésiques : alors que des doses sédatives de barbituriques entraînent une activité corticale considérable, le cerveau anesthésié présente de longues périodes de silence électrique.

L'abaissement du métabolisme cérébral observé dans nos études semble donc lié à l'inhibition de l'activité neurale par le penthiobarbital.

EFFETS DE LA MORPHINE SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME DU CERVEAU

De nos études sur les effets de la morphine, il ressort que cet alcaloïde n'influence ni la circulation ni la consommation d'oxygène du cerveau. Il est probable que des doses de morphine suffisamment élevées pour déprimer le centre respiratoire aboutiraient à une rétention de gaz carbonique dans le sang et, par conséquent, à une vaso-dilatation cérébrale susceptible d'entraîner une augmentation du débit sanguin du cerveau. Les effets biochimiques des alcaloïdes de l'opium au niveau cellulaire cérébral demeurent encore inexpliqués et les résultats de nos études ne font que confirmer ceux qui ont déjà été rapportés [1, 52].

EFFETS DE L'EPINEPHRINE SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Nos travaux relatifs aux effets de l'Épinéphrine sur la circulation et le métabolisme du cerveau ont abouti à des résultats bien différents de ceux obtenus par KING et ses collaborateurs [39] qui rapportent une augmentation du débit sanguin et de la consommation d'oxygène du cerveau, tandis que la résistance cérébro-vasculaire demeure inchangée. Selon ces auteurs, l'Épinéphrine exercerait sur les vaisseaux cérébraux une action vaso-constrictive qui serait contrebalancée par un effet vaso-dilatateur résultant de « l'accumulation des produits d'un métabolisme cérébral accéléré ». En effet, KING et ses collaborateurs admettent que l'accélération générale des processus métaboliques résultant de l'administration d'Épinéphrine se produit également au niveau du cerveau. Cependant, rien, dans leurs études, ne confirme cette hypothèse. L'action vaso-pressive de l'Épinéphrine semble moins prononcée que celle de la Nor-Épinéphrine, mise en évidence dans d'autres expériences [39, 53]. Chez trois de nos malades, on n'observe pas de vaso-constriction en dépit d'une augmentation appréciable de la pression artérielle. Il est possible qu'il s'agisse là d'une résistance individuelle à l'Épinéphrine : en effet, si l'on considère que les doses d'Épinéphrine que nous avons administrées sont comprises entre 420 et 8.000 μ g, il est intéressant de noter que, parmi les patients qui reçurent les plus larges doses (*sujets n^{os} 1, 3 et 7*), la vaso-constriction fait défaut. Dans le cas n^o 7, il a fallu injecter 8.000 μ g d'Épinéphrine pour obtenir et maintenir une élévation de 30 mm Hg de la

pression artérielle. Apparemment, chez ces malades, les vaisseaux n'ont pas participé à la vaso-constriction générale et il en est résulté une augmentation du débit sanguin cérébral. L'élévation marquée du métabolisme du cerveau chez les *sujets* n^{os} 1 et 7 est due à ce que l'augmentation du débit cérébral n'est pas compensée par un abaissement proportionnel de la différence d'oxygène artério-veineux ; en fait, c'est une légère augmentation que l'on observe chez le *malade* n^o 7. Dans le cas n^o 3, la chute de la différence d'oxygène artério-veineux se révèle insuffisante pour maintenir la consommation d'oxygène à son niveau normal et ceci aboutit à une augmentation modérée du taux du métabolisme cérébral. L'absence de modifications compensatoires chez ces sujets demeure cependant inexpliquée. Chez tous nos autres malades, nous enregistrons une augmentation du tonus vasculaire cérébral durant la période d'hypertension. Cette vaso-constriction est très prononcée chez les *malades* n^{os} 4 et 6 qui reçurent des doses physiologiques d'Épinéphrine et chez lesquels la résistance cérébro-vasculaire s'élève respectivement de 1,7 à 3 mm Hg/cm³/mn/100 g et de 2 à 4,5 mm Hg/cm³/mn/100 g. Ceci aboutit, ainsi que l'on pouvait s'y attendre, à une chute très marquée du débit cérébral. Chez nos autres malades, la vaso-constriction demeure modérée et proportionnelle à l'élévation de la pression artérielle. Il en résulte une maintenance parfaite de la circulation cérébrale. Le fait que l'Épinéphrine dilate certains vaisseaux de l'organisme alors qu'elle exerce une action vaso-constrictive sur certains autres pourrait expliquer ces réponses variées des vaisseaux cérébraux. Il n'est pas impossible que cette double action se produise au niveau du cerveau ; ainsi, la valeur de la résistance cérébro-vasculaire refléterait la réponse prédominante. Quel que soit le mécanisme mis en jeu dans la réponse des vaisseaux cérébraux, ni la circulation ni la consommation d'oxygène du cerveau ne sont modifiées de façon sensible par l'administration intra-veineuse d'Épinéphrine.

EFFETS DE LA NOR-EPINEPHRINE SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Nos études sur les effets de la Nor-Épinéphrine démontrent l'efficacité du contrôle intrinsèque de la circulation cérébrale chez des sujets normotensifs dont la pression artérielle est artificiellement élevée. Hypertension ne signifie pas nécessairement augmentation du débit cérébral. En effet, il a été démontré [36] que, dans l'hypertension essentielle, les vaisseaux cérébraux participent, comme les autres vaisseaux de l'organisme, à l'augmentation du tonus vasculaire qui

caractérise cette maladie. La fonction hémodynamique cérébrale est donc maintenue à un niveau normal malgré l'élévation de la pression artérielle. Ceci est mis en évidence, dans nos expériences, par la stabilité du débit sanguin, du métabolisme et de la différence d'oxygène artério-veineux, en présence d'une augmentation de la résistance cérébro-vasculaire.

ACTIVITE DE LA MEDULLO-SURRENALE SOUS HYPOTHERMIE

L'augmentation du taux des catécholamines plasmatiques sous hypothermie confirme les résultats obtenus par d'autres auteurs [12]. Le fait que les concentrations d'Epinéphrine et de Nor-Epinéphrine ne sont pas augmentées de façon significative chez les *sujets n^{os} 1* et *2* s'explique par l'effet dépresseur des barbituriques sur la libération de catécholamines [12] alors que l'action stimulante de la morphine sur la médullo-surrénale [74], ajoutée aux effets de l'hypothermie chez les *sujets n^{os} 3* et *4* produit une augmentation marquée du taux d'Epinéphrine et de Nor-Epinéphrine. Chez les *sujets n^{os} 5, 6* et *7*, le niveau anormalement élevé des catécholamines plasmatiques reflète le stress de l'exposition au froid.

EFFETS DE L'HYPOTHERMIE INDUITE SUR LA CIRCULATION ET LE METABOLISME DU CERVEAU

Des études antérieures ont mis en évidence une réduction du débit cérébral et de la consommation d'oxygène du cerveau sous hypothermie, alors que les malades se trouvaient sous l'effet d'agents dépresseurs. Toutefois, ainsi que le font remarquer ALBERT et FAZEKAS [2], l'action des drogues administrées doit être considérée comme une cause possible de l'abaissement du débit sanguin et de la consommation d'oxygène du cerveau.

Chez les *sujets n^{os} 1, 2* et *3*, l'étude de la circulation et du métabolisme du cerveau sous hypothermie est comparée à celle obtenue chez ces mêmes malades avant et pendant l'anesthésie aux barbituriques. On observe, sous l'effet du penthiobarbital, une chute significative de la pression artérielle moyenne dans les trois cas, un abaissement substantiel du débit cérébral chez les *sujets n^{os} 2* et *3* et une chute du métabolisme cérébral chez ces trois malades. Quant au reste de nos patients, chez lesquels nous n'avons pu obtenir d'études avant

l'anesthésie, les valeurs anormalement réduites du débit cérébral et de la consommation d'oxygène (sauf chez le *malade n° 8*) semblent bien résulter de l'action des anesthésiques. En effet, dans la majorité des cas qui ont fait l'objet de nos études sur l'action du penthiobarbital, nous observons une chute de la consommation d'oxygène du cerveau. L'induction de l'hypothermie après administration d'agents dépresseurs ne semble avoir altéré ni la circulation ni le métabolisme de façon remarquable. Toutefois, il convient de faire remarquer que nos études sous hypothermie furent accomplies de une heure et demie à deux heures après l'administration d'anesthésiques. Dès lors, on peut supposer que l'effet maximum de ces drogues ait été épuisé et que la réduction du débit sanguin et de la consommation d'oxygène ait été maintenue par l'hypothermie seule. Cette hypothèse est renforcée par l'augmentation significative de la résistance cérébro-vasculaire qui semble bien représenter plus qu'un retour à la normale du tonus vasculaire. En effet, la résistance cérébro-vasculaire sous hypothermie est plus élevée qu'avant l'administration d'anesthésiques chez les *malades n°s 1, 2 et 3*; ceci est particulièrement net dans les cas *n°s 2 et 3* où elle s'élève respectivement de 1,3 à 2,2 et de 2,9 à 4,6 mm Hg/cm³/mn/100 g. ALBERT et FAZEKAS ont enregistré une vaso-constriction cérébrale au cours de l'abaissement de la température corporelle, et ce phénomène paraît lié à l'hypothermie. Il semble que les vaisseaux cérébraux prennent part à la vaso-constriction générale survenant sous l'action du froid (et mise en évidence par une augmentation de la pression artérielle). Etant donné que de récentes études sur la protection du cerveau au moyen de l'hypothermie ont révélé une diminution du volume du cerveau [61], il est possible que la vaso-constriction cérébrale soit liée à ce phénomène. Quel que soit le mécanisme mis en jeu dans l'élévation du tonus vasculaire, la constriction des vaisseaux cérébraux paraît maintenir l'abaissement du débit cérébral obtenu par les anesthésiques. Le ralentissement du métabolisme cérébral se prolongeant sous l'action du froid, il semble que l'hypothermie maintienne également la dépression des échanges métaboliques. Cet effet est vraisemblablement dû à une altération des processus de détoxication ralentissant l'élimination des anesthésiques.

L'abaissement moyen de la température centrale dans nos études n'a sans doute pas été suffisant pour entraîner une diminution plus marquée du métabolisme cérébral après l'administration d'agents dépresseurs. Ainsi, le système enzymatique cérébral serait peut-être plus stable qu'on le pense, lors d'une réduction légère ou modérée de la température centrale. Il est également possible que la température du cerveau soit plus élevée que celle des autres organes. Les études accomplies jusqu'à ce jour ne laissent aucune raison de douter de la

protection offerte par l'hypothermie. Citons, à ce propos, les remarquables travaux de ROSOMOFF [61] qui, infligeant des traumatismes cérébraux identiques à des chiens normothermiques et hypothermiques, observa des lésions plus marquées dans le premier groupe que dans le second. Cependant, les études de ROSOMOFF, comme celles de WILLIAM et SPENCER [82] font ressortir l'importance du facteur temps dans l'abaissement de la température centrale : l'hypothermie protège le cerveau si elle est instituée rapidement, mais aussi à condition qu'elle soit maintenue pendant une période suffisamment longue pour permettre au sujet de faire face à l'agression. Incontestablement, la durée de l'hypothermie dans nos expériences n'a pas permis une réduction significative du métabolisme cérébral. En fait, nos études furent accomplies alors que la température optima n'était pas atteinte puisqu'une chute ultérieure fut observée dans chaque cas, une fois nos analyses terminées. Mais l'expérience devait faire place à la thérapeutique et c'est au moment où la température optima était enregistrée que les malades étaient confiés au chirurgien.

Nos études sur les effets de l'hypothermie accidentelle soulignent l'importance du facteur temps dans l'abaissement de la température corporelle. L'existence, chez trois malades, d'un métabolisme cérébral extrêmement réduit après une exposition prolongée au froid démontre l'effet dépresseur des basses températures sur les processus métaboliques du cerveau humain.

CONCLUSIONS

Les effets des barbituriques et de la morphine sur la circulation et le métabolisme du cerveau ont été étudiés. L'action combinée de l'hypothermie et des dépresseurs centraux a été analysée, puis dissociée, permettant ainsi de discuter de l'influence de l'hypothermie « *per se* » sur la physiologie cérébrale.

Le débit sanguin et la consommation d'oxygène du cerveau ont été étudiés durant l'administration intra-veineuse d'Épinéphrine et de Nor-Épinéphrine. Les variations du métabolisme cérébral en fonction du taux des catécholamines plasmatiques ont été analysées chez des sujets hypothermiques.

Nous avons terminé ce travail par l'étude de trois cas d'hypothermie accidentelle qui, bien qu'incomplets, nous ont apporté des résultats intéressants.

De cet ensemble il nous semble pouvoir déduire :

1° Que l'hypothermie diminue le débit sanguin et la consommation d'oxygène du cerveau, si l'abaissement de la température centrale est suffisamment marqué et prolongé ; associée aux barbituriques, elle semble maintenir l'action de ces drogues.

2° Que l'absence de réduction du métabolisme cérébral chez des sujets hypothermiques préalablement anesthésiés, et chez lesquels l'administration de barbituriques avait entraîné une diminution de la consommation d'oxygène du cerveau, soulève la question de savoir si la température du cerveau n'est pas plus élevée qu'on ne le pense.

3° Que le frisson altère sans doute le processus de réfrigération, mais la libération de catécholamines dans le sang au cours de l'hypothermie ne modifie pas le taux du métabolisme cérébral.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BINET

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. ABREU (B.E.), ELLIOT (H.W.), SUTHERLAND (V.C.), MARGOLIS (L.) and SIMON (A.). — Effects of morphine sulfate on cerebral blood flow and metabolism in man. (*Fed. Proc.*, 1949, 8, 270.)
2. ALBERT (S.N.) and FAZEKAS (J.F.). — Cerebral hemodynamics and metabolism during induced hypothermia. (*Curr. Res. Anest. and Analg.*, Aug. 1956, vol. 35, n° 4, 381-385.)
3. ALMAN (R.W.) and FAZEKAS (J.F.). — *New England Journal of Medicine*, Jan. 15, 1953, 248 : 105-107.
4. BERNARD (Claude). — Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. (Paris, J.-B. Baillière et fils, 1958.)
5. BRODY (T.M.). — The uncoupling of oxidative phosphorylation as a mechanism of drug action. (*Pharmacol. Rev.*, 1955, 335-363.)
6. BRODY (T.M.) and BAIN. — Effects of barbiturates on oxidative phosphorylation. (*Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.*, 1951, 77 : 50-53.)
7. COBB (S.) and FREMONT-SMITH (F.). — The cerebral circulation. Changes in the human retinal circulation and in the pressure of the cerebro-spinal fluid during inhalation of a mixture of Carbon Dioxide and oxygen. (*Arch. Neurol. Psych. Chicago*, 1931, 26 : 731-736.)
8. COBB (S.). — Cerebral circulation. (*Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1938, 18 : 719-752.)
9. COURVILLE (C.B.). — Contribution to the study of cerebral anoxia. The mechanism and nature of consequent structural alterations. (*Bull. Los Angeles Neurol. Soc.*, 1950, 15 : 129 [cité par KRAINER, voir 41].)
10. CUSICK (P.L.), BENSON (O.O.) and BOOTHBY (W.M.). — Effect of anoxia and of high concentrations of oxygen on the retinal vessels. (*Proc. Mayo Clinic*, 1940, 15 : 500-502.)
11. DONDERS (F.C.), NEDERLAND (F.C.). — *Lancet*, 1850, 5 : 521.
12. DRIPPS (R.D.). — The physiology of induced hypothermia. Oct. 1955.

13. DUMKE (P.R.) and SCHMIDT (C.F.). — Quantitative measurements of cerebral blood flow in macaque monkey. (*Amer. J. Physiology*, 1943, 138 : 421.)
14. EHRLMANTRAUT (W.R.), TICKTIN (H.E.) and FAZEKAS (J.F.). — Cerebral hemodynamics and metabolism in accidental hypothermia. (*A.M.A. Arch. of Internal Medicine*, Jan. 1957, vol. 99 : 57-59.)
15. FAZEKAS (J.F.) and BESSMAN (A.N.). — Coma mechanism. (*American Journal of Medicine*, 1953, 15 : 804-812.)
16. FAZEKAS (J.F.), ALBERT (S.N.) and ALMAN (R.W.). — Influence of chlorpromazine and alcohol on cerebral hemodynamics and metabolism. (*Amer. Journal of Medical Sciences*, Aug. 1955, vol. 230, n° 2 : 128-132.)
17. FAZEKAS (J.F.). — Effects of Nor-Epinephrine on cerebral hemodynamics and metabolism in hypotensive subjects. (Unpublished.)
18. FERRIS (E.B. Jr.). — Objective measurements of relative intracranial blood flow in man. (*Arch. Neurol. and Psychiat. Chicago*, 1941, 46 : 377-401.)
19. FISCHER (R.A.). — Statistical methods for research workers, 1938, 7th ed.
20. FOG (M.). — Cerebral anoxia. Pathophysiology. (*Acta Psychiat. and Neurol. Scand.*, 1956, 31 : 123 [cité par KRAINER, voir 41].)
21. GERARD (R.W.). — Anoxia and neural metabolism. (*Arch. Neurol.*, 1938, 40 : 985.)
22. GIBBS (F.A.). — A thermoelectric flow recorder in the form of a needle. (*Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.*, 1933, 31 : 141-146.)
23. GIBBS (F.A.), GIBBS (E.L.) and LENNOX (W.G.). — The cerebral blood flow in man as influenced by Adrenaline, Caffeine, Amyl Nitrite and Histamine. (*American Heart Journal*, 1935, 10 : 916-924.)
24. GIBBS (F.A.), GIBBS (E.L.) and LENNOX (W.G.). — Changes in human cerebral blood flow consequent on alterations in blood gases. (*American Journal of Physiology*, 1935, 111 : 557.)
25. GIBBS (F.A.), MAXWELL (H.) and GIBBS (E.L.). — Volume flow of blood through human brain. (*Arch. Neurol. and Psychiat. Chicago*, 1947, 57 : 137-144.)
26. GRAY (Irving) and YOUNG (James). — Epinephrine and Nor-Epinephrine concentrations in plasma of humans and rats. (*Clinical Chemistry*, Aug. 1957, vol. 3, n° 4, pp. 239-248.)
27. GREGG (D.E.) and SHIPLEY (R.E.). — Experimental approaches to the study of cerebral circulation. (*Fed. Proc.*, 1944, 3 : 144-151.)
28. HICKAM (J.B.), SCHIEVE (J.F.) and WILSON (W.P.). — The relations between retinal and cerebral vascular reactivity in normal and arterio-sclerotic subjects. (*Circulation*, 1953, 7 : 84-87.)

29. HIMWICH (W.A.), HOMBURGER (E.), MARESCA (R.) and HIMWICH (H.E.). — *American Journal of Psychiat.*, 1947, 103 : 689-696.
30. HIRSCH (H.), KRENKEL (W.), SCHNEIDER (M.) and SCHNELLBACHER (F.). — Der Sauerstoffgehalt des Warmblutergehirns bei Sauerstoffmangel durch Ischämie und der Mechanismus der Mangelwirkung. (*Pfluegers Arch. Ges. Physiol.*, 1955, 261 : 402 [cité par KRAINER, voir 41].)
31. HIRSCH (H.), KOCH (D.), KRENNEL (W.) und SCHNEIDER (M.). — Die Erholungslatenz des Warmblutergehirns bei Ischämien und die Bedeutung eines Restkreislaufes. (*Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1955, 261 : 402.)
32. KEATS (A.S.) and MITHOEFER (J.). — The mechanism of increased intracranial pressure induced by morphine. (*New England Journal of Medicine*, 1955, 252 : 110-113.)
33. KETY (S.S.) and SCHMIDT. — The Nitrous Oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man. Theory, procedure and normal values. (*J. Clinical Investigation*, 1948, 27 : 476-483.)
34. KETY (S.S.), WOODFORD (R.B.), HARMEL (M.H.), FREYHAN (F.A.), APPEL (K.E.) and SCHMIDT (C.F.). — Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia; the effects of barbiturates semi-narcosis, insulin coma and electro-shock. (*Amer. Journal Psych.*, 1948, 104 : 765-770.)
35. KETY (S.S.), HARMEL (M.H.), BROMEL (H.T.) and RHODE (C.C.). — The solubility of Nitrous Oxide in brain and blood. (*J. Biol. Chem.*, 1948, 173-187.)
36. KETY (S.S.), HAFKENSCHIEL (J.H.), JEFFERS (W.A.), LEOPOLD (I.H.) and SHENKIN (H.A.). — The blood flow, vascular resistance and oxygen consumption of the brain in essential hypertension. (*J. Clin. Investig.*, 1948, 27 : 511.)
37. KETY (S.S.), POLIS (B.B.), NADLER (C.S.) and SCHMIDT (C.F.). — The blood flow and oxygen consumption of the human brain in diabetic acidosis and coma. (*J. Clin. Investig.*, 1948, 27 : 500.)
38. KETY (S.S.). — Cerebral circulation and metabolism. (Milbank Memorial Fund., London, Hoeber, 1952.)
39. KING (B.D.), SOKOLOFF (L.) and WECHSLER (R.L.). — The effects of 1-Epinephrine and 1-Nor-Epinephrine upon cerebral circulation and metabolism in man. (*Journal of Clinical Investigation*, 1952, 31 : 273-279.)
40. KLEINERMAN (J.) and HOPKINS (A.L.). — Effects of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in dogs, (*Fed. Proc.*, 1955, 14 : 410.)
41. KRAINER (Leo). — Pathological effects of cerebral anoxia. Seminar on the brain. (*American Journal of Medicine*, Aug. 1958, vol. XXV, n° 2.)
42. LARRABEE (M.G.) and POSTERNAK (J.M.). — Selective action of anesthetics on synapses and axones in mammalian sympathetic ganglia. (*Journal of Neurophysiology*, 1952, 15 : 91-114.)

43. LARRABEE (M.G.), RAMOS (J.F.) and BÜLBRING (E.). — Effects of anesthetics on oxygen consumption and on synaptic transmission in sympathetic ganglia. (*J. Cell. Comp. Physiol.*, 1952, 40 : 461-494.)
44. LASSEN (N.A.) and MUNCK (O.). — The cerebral blood flow in man, determined by the use of radio-active krypton. (*Acta Physiol. Scandinav.*, 1955, 33 : 30-49.)
45. LENNOX (W.G.) and GIBBS (E.L.). — The blood flow in the brain and the leg of man and the changes induced by alterations of blood gases. (*Journal of Clinical Investigations*, 1932, 11 : 1155.)
46. LEWIS (B.M.), SOKOLOFF (L.) and KETY (S.S.). — Use of radio-active krypton to measure rapid changes in cerebral blood flow. (*American Journal of Physiology*, 1955, 183 : 638-639.)
47. LEWIS (B.M.), SOKOLOFF (L.), WECHSLER (R.L.), WENTZ (W.B.) and KETY (S.S.). — Determination of cerebral blood flow using radio-active krypton. (*U.S. Naval Air Development Center Report*, Feb. 20, 1956. n° N.A.D.C., M.A. 5601, Johnsville, Pa.)
48. LOMAN (J.) and MYERSON (A.). — Studies in the dynamics of the human craniovertebral cavity. (*Amer. Journ. Psychiatry*, 1936, 92 : 791.)
49. MAGOUN (H.W.) and MORUZZI (G.). — Brain stem reticular formation and activation of the E.E.G. (*Electroenceph. Clin. Neurophysiology*, 1949, 1 : 455-473.)
50. MC CALL (M.L.), TAYLOR (H.W.). — Effects of barbiturates sedation on the brain in toxemia of pregnancy. (*Journ. American Med. Ass.*, 1952, 149 : 51-54.)
51. MC CALL (M.L.), TAYLOR (H.W.) and FINCH (J.V.). — The effects of intravenously administered sodium amytal on cerebral circulation and metabolism in toxemia of pregnancy. (*J. Philad. Gen. Hospital*, 1952, 3 : 110-114.)
52. MC CALL (M.L.) and TAYLOR (H.W.). — Effects of morphine sulfate on cerebral circulation and metabolism in normal and toxemic pregnant women. (*Amer. Journ. Obst. Gyn.*, 1952, 64 : 1131-1136.)
53. MOYER (J.H.), MORRIS (G.) and SNYDER (H.). — A comparison of the cerebral hemodynamic responses to Araminé and Nor-Epinephrine in the normotensive and hypotensive subject. (*Circulation*, 1954, 10 : 265-270.)
54. MYERSON (A.), HALLORAN (R.D.) and HIRSCH (H.L.). — Technique for obtaining blood from the internal jugular vein and carotid artery. (*Arch. Neurol. and Psych.*, 1927, 17 : 807.)
55. OPTIZ (E.) and SCHNEIDER (M.). — Ueber die sauerstoffversorgung des Gehirns unter Mechanismen von Mangelwirkungen. (*Ergebn. Physiol.*, 1950, 46 : 125.)

56. PAGE (W.F.), GERMAN (W.J.) and NINIS (L.F.). — The Nitrous Oxide method for measurement of cerebral blood flow and cerebral gaseous metabolism in dogs. (*Yale J. Biol. Med.*, 1951, 23 : 462-473.)
57. RAVINI (A.F.). — *Mem. Acad. de Sc. de Turin*, 1811, p. 61.
58. ROSOMOFF (H.L.). — *I^{er} Congrès International de Neurochirurgie*. Rapports et Discussions. *Acta Medica*, Bruxelles.
59. ROSOMOFF (H.L.) and GILBERT (R.). — Brain volume and cerebro-spinal fluid pressure during hypothermia. (*Amer. Journ. Physiology*, 1955, 183 : 19-22.)
60. ROSOMOFF (H.L.). — Hypothermia in the surgical treatment of ruptured intracranial aneurysms. (*J. Neurosurgery*, 1958, pp. 4-19.)
61. ROSOMOFF (H.L.). — Experimental brain injury during hypothermia. (*Journ. Neurosurgery*, March 1959, vol. XVI, n° 2.)
62. SCHEINBERG (P.) and STEAD (E.A. Jr.). — The cerebral blood flow in male subjects as measured by the Nitrous Oxide technique. Normal values for blood flow, oxygen utilization and peripheral resistance, with observations on the effects of tilting and anxiety. (*Journal of Clinical Investigation*, 1949, 28 : 1163-1171.)
63. SCHMIDT (C.F.). — The influence of cerebral blood flow on respiration. (*American Journal of Physiology*, 1928, 84 : 223-242.)
64. SCHMIDT (C.F.) and PIERSON (J.C.). — The intrinsic regulation of the blood vessels of the medulla oblongata. (*Amer. Journ. Physiol.*, 1934, 108 : 241-263.)
65. SCHMIDT (C.F.) and HENDRIX (J.P.). — The action of chemical substances on cerebral blood vessels. (*Research Publ. A. Nerv. and Ment. Dis.*, 1937, 18 : 229-276.)
66. SCHMIDT (C.F.). — The present status of our knowledge concerning the intrinsic control of the cerebral circulation and the effects of functional derangements in it. (*Fed. Proc.*, 1944, 3 : 131.)
67. SCHMIDT (C.F.). — Recent development in respiratory physiology related to anesthesia. (*Anesthesiology*, 1945, 6 : 113-123.)
68. SCHMIDT (C.F.), KETY (S.S.) and PENNES (H.H.). — The gaseous metabolism of the brain of the monkey. (*Amer. Journ. Physiol.*, 1945, 143 : 33-52.)
69. SCHMIDT (C.F.). — The cerebral circulation in health and disease. (Springfield, Illinois, Charles C. Thomas ed., 1950.)
70. SCHULTEN. — *Handb. d. Norm. u. Path. Physiol.*, 1927, 10 : 1.
71. SHEA (J.G.), SCHULTZ (J.D.), LEWIS (E. Jr.) and FAZEKAS (J.). — The clinical and cerebral action of Promethazine and Methylphenidate Hydrochloride. (*Amer. Journ. of Medical Sciences*, 1958, vol. 235, n° 2.)

72. SHENKIN (H.A.), HARMEL (M.H.) and KETY (S.S.). — The dynamic anatomy of the cerebral circulation. (*Arch. Neurol. and Psych.*, 1958, 60 : 240-252.)
73. SOKOLOFF (L.). — Action of drugs on cerebral circulation. (*Pharmacological Reviews*, March 1959.)
74. SOLLMAN. — Textbook of pharmacology. (Philadelphia, Saunders ed.)
75. STEEGMAN (A.T.). — Clinical aspects of cerebral anoxia in man. (*Neurol.*, 1951, 1 : 261.)
76. STONE (H.H.), DONNELLY (C.) and FROBEZE (A.S.). — The effects of lowered body temperature on the cerebral hemodynamics and metabolism of man. (*Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1956, 103 : 313-317.)
77. VAN SLYKE (D.D.) and NEILL (J.M.). — The determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurements. (*J. Biol. Chem.*, 1924, 61 : 523.)
78. WECHSLER (R.L.), DRIPPS (R.O.) and KETY (S.S.). — Blood flow and Oxygen consumption of the human brain during anesthesia produced by Thiopental. (*Anesthesiology*, 1951, 12 : 308-314.)
79. WEILL-MALHERBE and BONE. — Epinephrine and Nor-Epinephrine concentrations in plasma of humans. (*Biochemical Journal*, 1952, 51 : 311-318.)
80. WIGGERS (C.J.). — *Amer. Journ. Physiol.*, 1905, 14 : 452.
81. WILKER (A.). — The relations of psychiatry to pharmacology. (Baltimore, Md. Williams and Wilkins C°.)
82. WILLIAMS (G.R. Jr.) and SPENCER (F.). — Clinical use of hypothermia following cardiac arrest. (*Annals of Surgery*, Sept. 1958, vol. 148, n° 3, pp. 462-465.)
83. WILSON (W.P.), ODOM (G.L.) and SCHIEVE (J.F.). — *Curr. Res. Anesth.*, 1953, 32 : 268-273.

